

2024-2025

THÈSE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Qualification en NEUROLOGIE

Efficacité du rituximab au long cours dans la neuropathie à anticorps anti-MAG

Rituximab in Anti-MAG Neuropathy: Sustained
Electrophysiological Improvement Over a 5-Year Follow-Up

CROSNIER Candice

Née le 18 mai 1999 à Saint-Denis (974)

Sous la direction du Pr CASSEREAU Julien et du Dr. NUNES GOMES Christopher

Membres du jury

M. Pr. VERNY Christophe | Président

M. Pr CASSEREAU Julien | Directeur

M. Dr NUNES GOMES Christopher | Codirecteur

M. Dr GOUJU Julien | Membre

M. Dr DEVIERE Franck | Membre

Soutenue publiquement le :
17 octobre 2025



**FACULTÉ
DE SANTÉ**

UNIVERSITÉ D'ANGERS

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussignée CROSNIER Candice
déclare être pleinement consciente que le plagiat de documents ou d'une
partie d'un document publiée sur toutes formes de support, y compris l'internet,
constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée.
En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées
pour écrire ce rapport ou mémoire.

signé par l'étudiante le **21/09/2025**

SERMENT D'HIPPOCRATE

« Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque ».

LISTE DES ENSEIGNANTS DE LA FACULTÉ DE SANTÉ D'ANGERS

Doyen de la Faculté : Pr Cédric ANNWEILER

Vice-Doyen de la Faculté et directeur du département de pharmacie :

Pr Sébastien FAURE

Directeur du département de médecine : Pr Vincent DUBEE

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

ABRAHAM Pierre	PHYSIOLOGIE	Médecine
ANGOULVANT Cécile	MEDECINE GENERALE	Médecine
ANNWEILER Cédric	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT	Médecine
ASFAR Pierre	REANIMATION	Médecine
AUBE Christophe	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE	Médecine
AUGUSTO Jean-François	NEPHROLOGIE	Médecine
BAUFRETON Christophe	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE	Médecine
BELLANGER William	MEDECINE GENERALE	Médecine
BELONCLE François	REANIMATION	Médecine
BIERE Loïc	CARDIOLOGIE	Médecine
BIGOT Pierre	UROLOGIE	Médecine
BONNEAU Dominique	GENETIQUE	Médecine
BOUCHARA Jean-Philippe	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE	Médecine
BOUET Pierre-Emmanuel	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE	Médecine
BOURSIER Jérôme	GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE	Médecine
BOUVARD Béatrice	RHUMATOLOGIE	Médecine
BRIET Marie	PHARMACOLOGIE	Médecine
CAMPONE Mario	CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE	Médecine
CAROLI-BOSC François-Xavier	GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE	Médecine
CASSEREAU Julien	NEUROLOGIE	Médecine
CLERE Nicolas	PHARMACOLOGIE / PHYSIOLOGIE	Pharmacie
COLIN Estelle	GENETIQUE	Médecine
CONNAN Laurent	MEDECINE GENERALE	Médecine
COPIN Marie-Christine	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES	Médecine
COUTANT Régis	PEDIATRIE	Médecine
CUSTAUD Marc-Antoine	PHYSIOLOGIE	Médecine
CRAUSTE-MANCIET Sylvie	PHARMACOTECHNIE HOSPITALIERE	Pharmacie
DE CASABIANCA Catherine	MEDECINE GENERALE	Médecine
DERBRE Séverine	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
DESCAMPS Philippe	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE	Médecine
D'ESCATHA Alexis	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL	Médecine
DINOMAS Mickaël	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION	Médecine
DUBEE Vincent	MALADIES INFECTIEUSES ET TROPICALES	Médecine
DUCANCELLE Alexandra	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE	Médecine
DUVERGER Philippe	PEDOPSYCHIATRIE	Médecine

EVEILLARD Matthieu	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE	Pharmacie
FAURE Sébastien	PHARMACOLOGIE PHYSIOLOGIE	Pharmacie
FOURNIER Henri-Dominique	ANATOMIE	Médecine
FOUQUET Olivier	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE	Médecine
FURBER Alain	CARDIOLOGIE	Médecine
GAGNADOUX Frédéric	PNEUMOLOGIE	Médecine
GOHIER Bénédicte	PSYCHIATRIE D'ADULTES	Médecine
GUARDIOLA Philippe	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
GUILET David	CHIMIE ANALYTIQUE	Pharmacie
HUNAUT-BERGER Mathilde	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
JEANNIN Pascale	IMMUNOLOGIE	Médecine
KAZOUR François	PSYCHIATRIE	Médecine
KEMPF Marie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE	Médecine
KUN-DARBOIS Daniel	CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE	Médecine
LACOEUILLE FRANCK	RADIOPHARMACIE	Pharmacie
LACCOURREYE Laurent	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE	Médecine
LAGARCE Frédéric	BIOPHARMACIE	Pharmacie
LANDREAU Anne	BOTANIQUE/ MYCOLOGIE	Pharmacie
LASOCKI Sigismond	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION	Médecine
LEBDAL Souhil	UROLOGIE	Médecine
LEGENDRE Guillaume	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE	Médecine
LEGRAND Erick	RHUMATOLOGIE	Médecine
LEMEE Jean-Michel	NEUROCHIRURGIE	Médecine
LERMITE Emilie	CHIRURGIE GENERALE	Médecine
LEROLLE Nicolas	REANIMATION	Médecine
LIBOUBAN Hélène	HISTOLOGIE	Médecine
LUQUE PAZ Damien	HEMATOLOGIE BIOLOGIQUE	Médecine
MARCHAIS Véronique	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE	Pharmacie
MARTIN Ludovic	DERMATO-VERNEROLOGIE	Médecine
	BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT ET DE LA REPRODUCTION	Médecine
MENEI Philippe	NEUROCHIRURGIE	Médecine
MERCAT Alain	REANIMATION	Médecine
ORVAIN Corentin	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
PAISANT Anita	RADIOLOGIE	Médecine
PAPON Nicolas	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE	Pharmacie
PASSIRANI Catherine	CHIMIE GENERALE	Pharmacie
PELLIER Isabelle	PEDIATRIE	Médecine
PETIT Audrey	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL	Médecine
PICQUET Jean	CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE	Médecine
PODEVIN Guillaume	CHIRURGIE INFANTILE	Médecine
PROCACCIO Vincent	GENETIQUE	Médecine
PRUNIER Delphine	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
PRUNIER Fabrice	CARDIOLOGIE	Médecine
PY Thibaut	MEDECINE GENERALE	Médecine
RAMOND-ROQUIN Aline	MEDECINE GENERALE	Médecine

REYNIER Pascal	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
RIOU Jérémie	BIostatistique	Pharmacie
RINEAU Emmanuel	ANESTHESIOLOGIE REANIMATION	Médecine
RIQUIN Elise	PEDOPSYCHIATRIE ; ADDICTOLOGIE	Médecine
RODIEN Patrice	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES	Médecine
ROQUELAURE Yves	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL	Médecine
ROUGE-MAILLART Clotilde	MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE	Médecine
ROUSSEAU Audrey	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES	Médecine
ROUSSEAU Pascal	CHIRURGIE PLASTIQUE, RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE	Médecine
ROUSSELET Marie-Christine	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES	Médecine
ROY Pierre-Marie	MEDECINE D'URGENCE	Médecine
SAULNIER Patrick	BIOPHYSIQUE ET BIOSTATISTIQUES	Pharmacie
SERAPHIN Denis	CHIMIE ORGANIQUE	Pharmacie
SCHMIDT Aline	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
TESSIER-CAZENEUVE Christine	MEDECINE GENERALE	Médecine
TRZEPIZUR Wojciech	PNEUMOLOGIE	Médecine
UGO Valérie	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
URBAN Thierry	PNEUMOLOGIE	Médecine
VAN BOGAERT Patrick	PEDIATRIE	Médecine
VENARA Aurélien	CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE	Médecine
VENIER-JULIENNE Marie-Claire	PHARMACOTECHNIE	Pharmacie
VERNY Christophe	NEUROLOGIE	Médecine
WILLOTEAUX Serge	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE	Médecine

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

AMMI Myriam	CHIRURGIE VASCULAIRE ET THORACIQUE	Médecine
BAGLIN Isabelle	CHIMIE THERAPEUTIQUE	Pharmacie
BASTIAT Guillaume	BIOPHYSIQUE ET BIOSTATISTIQUES	Pharmacie
BEAUVILLAIN Céline	IMMUNOLOGIE	Médecine
BEGUE Cyril	MEDECINE GENERALE	Médecine
BELIZNA Cristina	MEDECINE INTERNE	Médecine
BENOIT Jacqueline	PHARMACOLOGIE	Pharmacie
BERNARD Florian	ANATOMIE	Médecine
BESSAGUET Flavien	PHYSIOLOGIE PHARMACOLOGIE	Pharmacie
BLANCHET Odile	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
BOISARD Séverine	CHIMIE ANALYTIQUE	Pharmacie
BOUCHER Sophie	ORL	Médecine
BRIET Claire	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES	Médecine
BRILLAND Benoit	NEPHROLOGIE	Médecine
BRIS Céline	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Pharmacie
BRUGUIERE Antoine	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
CAPITAIN Olivier	CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE	Médecine
CHABRUN Floris	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Pharmacie
CHAO DE LA BARCA Juan- Manuel	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
CHOPIN Matthieu	MEDEECINE GENERALE	
CODRON Philippe	NEUROLOGIE	Médecine
DEMAS Josselin	SCIENCES DE LA READAPTATION	Médecine
DESHAYES Caroline	BACTERIOLOGIE VIROLOGIE	Pharmacie
DOUILLET Delphine	MEDECINE D'URGENCE	Médecine
FERRE Marc	BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
FORTRAT Jacques-Olivier	PHYSIOLOGIE	Médecine
GHALI Maria	MEDECINE GENERALE	Médecine
GUELFF Jessica	MEDECINE GENERALE	Médecine
HADJ MAHMOUD Dorra	IMMUNOLOGIE	Pharma
HAMEL Jean-François	BIOSTATISTIQUES, INFORMATIQUE MEDICALE	Médicale
HAMON Cédric	MEDECINE GENERALE	Médecine
HELESBEUX Jean-Jacques	CHIMIE ORGANIQUE	Pharmacie
HERIVAUX Anaïs	BIOTECHNOLOGIE	Pharmacie
HINDRE François	BIOPHYSIQUE	Médecine
JOUSSET-THULLIER Nathalie	MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE	Médecine
JUDALET-ILLAND Ghislaine	MEDECINE GENERALE	Médecine
KHIATI Salim	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
LEFEUVRE Caroline	BACTERIOLOGIE ; VIROLOGIE	Médecine
LEGEAY Samuel	PHARMACOCINETIQUE	Pharmacie
LEPELTIER Elise	CHIMIE GENERALE	Pharmacie
LETOURNEL Franck	BIOLOGIE CELLULAIRE	Médecine
MABILLEAU Guillaume	HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE	Médecine
MALLET Sabine	CHIMIE ANALYTIQUE	Pharmacie
MAROT Agnès	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE	Pharmacie
MESLIER Nicole	PHYSIOLOGIE	Médecine
MIOT Charline	IMMUNOLOGIE	Médecine
MOUILLIE Jean-Marc	PHILOSOPHIE	Médecine
NAIL BILLAUD Sandrine	IMMUNOLOGIE	Pharmacie

PAILHORIES Hélène	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE	Médecine
PAPON Xavier	ANATOMIE	Médecine
PASCO-PAPON Anne	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE	Médecine
PENCHAUD Anne-Laurence	SOCIOLOGIE	Médecine
PIHET Marc	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE	Médecine
PIRAUX Arthur	OFFICINE	Pharmacie
POIROUX Laurent	SCIENCES INFIRMIERES	Médecine
RONY Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE	Médecine
ROGER Emilie	PHARMACOTECHNIE	Pharmacie
SAVARY Camille	PHARMACOLOGIE-TOXICOLOGIE	Pharmacie
SCHMITT Françoise	CHIRURGIE INFANTILE	Médecine
SCHINKOWITZ Andréas	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
SPIESSER-ROBELET Laurence	PHARMACIE CLINIQUE ET EDUCATION THERAPEUTIQUE	Pharmacie
TEXIER-LEGENDRE Gaëlle	MEDECINE GENERALE	Médecine
VIAULT Guillaume	CHIMIE ORGANIQUE	Pharmacie

AUTRES ENSEIGNANTS

ATER		
BARAKAT Fatima	CHIMIE ANALYTIQUE	Pharmacie
ATCHADE Constantin	GALENIQUE	Pharmacie
PRCE		
AUTRET Erwan	ANGLAIS	Santé
BARBEROUSSE Michel	INFORMATIQUE	Santé
COYNE Ashley	ANGLAIS	Santé
O'SULLIVAN Kayleigh	ANGLAIS	Santé
RIVEAU Hélène	ANGLAIS	
PAST-MAST		
AUBRUCHET Hélène		
BEAUVAIS Vincent	OFFICINE	Pharmacie
BRAUD Cathie	OFFICINE	Pharmacie
CAVAILLON Pascal	PHARMACIE INDUSTRIELLE	Pharmacie
DILÉ Nathalie	OFFICINE	Pharmacie
GUILLET Anne-Françoise	PHARMACIE DEUST PREPARATEUR	Pharmacie
MOAL Frédéric	PHARMACIE CLINIQUE	Pharmacie
CHAMPAGNE Romain	MEECINE PHYSIQUE ET READAPTATION	Médecine
KAASSIS Mehdi	GASTRO-ENTEROLOGIE	Médecine
GUITTON Christophe	MEDECINE INTENSIVE-REANIMATION	Médecine
LAVIGNE Christian	MEDECINE INTERNE	Médecine
PICCOLI Giorgia	NEPHROLOGIE	Médecine
POMMIER Pascal	CANCEROLOGIE-RADIOTHERAPIE	Médecine
SAVARY Dominique	MEDECINE D'URGENCE	Médecine
PLP		
CHIKH Yamina	ECONOMIE-GESTION	Médecine

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur VERNY, je vous remercie de m'avoir fait l'honneur de présider mon jury de thèse. Merci à vous pour tout le soutien que vous m'avez apporté au cours de cet internat.

A Monsieur le Professeur Julien CASSEREAU, merci d'avoir accepté d'être mon directeur de thèse et de m'avoir proposé ce sujet qui m'a permis de plonger dans ce domaine si intéressant des neuropathies périphériques. Merci pour ta disponibilité, ta réactivité, ta rigueur et ton expertise tout au long de ce travail.

A Monsieur le Docteur NUNES GOMES, merci d'avoir accepté de co-diriger cette thèse et de m'avoir guidée avec bienveillance sur ce chemin que tu avais toi-même emprunté. Tes conseils avisés m'ont évité bien des écueils et ma thèse existe aujourd'hui grâce au travail que tu avais toi-même déjà abattu.

A Monsieur le Docteur Julien GOUJU, je vous suis très reconnaissante de votre participation à la sélection des patients qui a rendu ce travail possible et de toutes les explications que vous m'avez fournies sur les techniques de dosage des anticorps anti-MAG. Je suis très heureuse que vous ayez accepté de faire partie de mon jury de thèse.

A Monsieur le Docteur Franck DEVIERE, le nombre de patients inclus dans cette thèse qui ont été vus par vous témoignent de votre expertise en la matière. Je suis donc très honorée que vous ayez accepté de faire partie de mon jury et je vous remercie pour votre contribution à ce travail.

A Monsieur le Professeur Jérémie RIOU, je tiens à exprimer ma profonde gratitude pour votre aide précieuse en matière de statistiques.

Aux Docteurs HOGUIN, MOREAU, PAUTOT, GROSLIERE, HAMON, VIEILLART et PERRIER, merci beaucoup pour votre contribution à cette thèse.

Aux patients qui m'ont permis de récupérer leurs données pour réaliser cette thèse. J'espère que ce travail permettra d'améliorer votre prise en charge.

A Monsieur le Professeur Philippe CODRON, merci infiniment de m'avoir accompagnée tout au long de cet internat, notamment dans des moments difficiles. Ta bienveillance et ton écoute ont été un soutien inestimable durant mon internat et ta passion pour la neurologie est source d'inspiration et de motivation pour moi. Du fond du cœur, merci.

Aux Dr Frédérique ETCHARRY-BOUYX, Valérie CHAUVIRE, Virginie PICHON, Clarisse SCHERER-GAGOU, Adriana PRUNDEAN, Sophie GODARD, Aldéric LECLUSE, Alice CORFU, Oana CATAR, Jules SURGE, Pauline BOUCHARD et aux neurologues des explorations fonctionnelles du Mans, merci pour votre encadrement, pour toutes les connaissances que j'ai acquises grâce à vous et pour votre accompagnement sur les gardes.

Aux radiologues du CHU d'Angers avec qui j'ai pu travailler, et plus particulièrement **aux Dr Anne PASCO-PAPON, Jean-Baptiste GIROT, Vincent L'ALLINEC et Jean-Yves TANGUY**, merci pour votre bienveillance, votre patience et votre pédagogie. C'était un plaisir de passer un semestre dans votre service. **Aux internes de radiologie** notamment à **David et Lyronn**, merci pour votre patience et votre gentillesse.

Aux infirmières, infirmiers, aides-soignantes et aides-soignants du service de neurologie du CHU d'Angers, merci pour votre travail. Vous avez tout mon respect. Un grand merci à celles et ceux qui ont d'emblée fait preuve de bienveillance envers la jeune interne que j'étais.

REMERCIEMENTS

A mes co-internes, un grand merci à vous tous. C'est grâce à vous que j'ai traversé cet internat.

A Isabelle, ma première cheffe. C'est toi qui m'as appris à être interne et je dois beaucoup à ta rigueur et à ton souci du détail. Merci pour tous tes encouragements, pour ta positivité et ton sourire. Un grand merci.

A Anne-Sophie, merci d'abord pour ta pédagogie. Tu m'as beaucoup appris. Ce que nous avons partagé ne se limite cependant pas à la neurologie car j'ai découvert en toi une personne forte, aux intérêts vastes, avec qui c'est un plaisir de discuter de plein de sujets différents.

A Chloé, la douceur de ta voix est apaisante et j'admire le calme que tu conserves même en situation d'urgence. Merci pour ta présence sereine.

A Vivien, Benoît et Jacques, j'ai beaucoup ri grâce à vous trois durant cet internat. Merci pour votre humour. Vivien, merci d'être quelqu'un avec qui il est si facile de discuter. Benoît, merci pour ta gentillesse, ta pédagogie et ta générosité. Jacques, merci pour ta sagesse et ton caractère réfléchi.

A Aurélia, c'est grâce à ta présentation honnête de l'internat à Angers que je suis ici. J'admire ton organisation et ton efficacité qui sont une inspiration pour moi.

A Mohamed, tu apportes de la gaieté et de la légèreté là où tu passes avec ton enthousiasme communicatif.

A Romain, mon premier co-interne, on a partagé tant de moments forts (et souvent musicaux) ensemble. Merci pour ton amitié, pour ton enthousiasme débordant et pour ton sens de la poésie.

A Mohamad, je n'aurais pu rêver meilleur binôme pour débiter à l'HDS avec ton caractère posé et ton efficacité discrète. En espérant que ce soit toujours fluide entre nous.

A Leïla et Maëlle, votre énergie solaire a illuminé mon internat. Merci pour tous vos conseils qui m'ont guidée tout au long de ces trois années. Leïla, j'admire ta sagesse, ta vivacité d'esprit et ton élégance. Maëlle, tu m'impressionnes par ton intelligence, ta générosité et ton flegme. J'ai une chance immense de vous avoir comme amies.

A Camille et Mélanie, ma promotion, c'est étrange d'arriver à la thèse avant vous. Je suis très heureuse d'avoir parcouru une partie du chemin à vos côtés. Camille, merci pour ta chaleur et ta générosité. Tu as un cœur d'or. Mélanie, merci pour ta solidité et ton sang-froid. Tu es quelqu'un sur qui on peut compter. Merci d'être aussi drôle.

A Iziet, merci pour ta bonne humeur indéfectible, ta sincérité et ton sourire lumineux.

A Marion, c'était un plaisir de faire le même DIU que toi et d'apprendre ainsi à mieux te connaître. Tu es dotée à la fois d'une grande force et d'une grande sensibilité, deux qualités qui font de toi une personnalité ardente.

A Flavie, à la fois très drôle et émancipée, tu peux être aussi d'une grande douceur. Toutes ces facettes de toi sont agréables et tu apportes de l'allégresse aux gens autour de toi.

A Claire, j'admire ton tempérament optimiste. Tu es toujours de bonne humeur, toujours souriante. Tu pétilles et c'est formidable.

A Christelle, Dior, Elisa et Faustine que je connais moins. Je vous souhaite de trouver votre voie et votre équilibre.

REMERCIEMENTS

A mes amis qui m'ont soutenue dans mes années d'études de médecine. **A Maëva**, alors même que tu étais au Canada, tu as apporté de la joie dans mon externat et nos visios ont été d'un grand soutien notamment pendant la période du covid. Merci de m'écouter, de me dispenser tes conseils remplis de sagesse et d'être toujours à mes côtés, une force rassurante et lumineuse.

A Vincent et Cassandra, vous avez été des soutiens depuis notre rencontre jusqu'à aujourd'hui, un vrai et solide point d'ancrage. Vous ne vous en souvenez probablement pas mais vous m'avez tous les deux donné deux conseils qui m'ont énormément aidée pour les ECN. Je vous en remercie du fond du cœur pour cela et pour tout le reste.

A Baptiste, merci de m'avoir accompagnée toutes ces dernières années. Merci de m'avoir challengée et de m'avoir ainsi permis de toujours trouver la force en moi de surmonter les obstacles. Merci d'être mon compagnon de voyages, ces merveilleuses parenthèses dont la perspective me pousse à avancer et qui deviennent ensuite des souvenirs si précieux. Merci.

A ma famille, les mots sont trop faibles pour vous exprimer toute ma reconnaissance.

A Sylvain, être ta grande sœur est un privilège. Tu as toujours été une personne généreuse et attentionnée dotée d'un esprit brillant. Tu es une source d'inspiration pour moi petit-frère et l'un de mes trois piliers sans qui ma vie n'aurait pas de sens.

Mes derniers remerciements, les plus forts, les plus profonds, sont pour vous **Maman et Papa**. Merci pour votre soutien indéfectible qui m'a portée depuis ma naissance jusqu'à aujourd'hui. C'est grâce à vous que je suis arrivée jusqu'ici, grâce à ta force Maman et à ta stabilité Papa, grâce à votre amour inconditionnel. Merci pour tout ce que vous m'avez enseigné, pour toutes les fois où vous m'avez écoutée avec patience et bienveillance, pour tous les sages conseils que vous m'avez donnés, merci infiniment. Vous êtes mes piliers. J'espère vous rendre fiers.

PLAN

LISTE DES ABREVIATIONS	1
INTRODUCTION	2
1. Données épidémiologiques	2
2. Mécanismes physiopathologiques	3
2.1. Neuropathies dysglobulinémiques et maladies hématologiques associées	3
2.2. Neuropathie à anticorps anti-MAG	3
2.3. Données anatomopathologiques	4
3. Présentation clinique.....	5
4. Evaluation clinique et suivi des patients.....	7
5. Données paracliniques	9
5.1. Dosage des anticorps anti-MAG	9
5.2. Caractéristiques électrophysiologiques	9
6. Prise en charge thérapeutique	11
6.1. Traitements symptomatiques	11
6.2. Traitements spécifiques.....	11
7. Synthèse et question posée.....	24
RITUXIMAB IN ANTI-MAG NEUROPATHY: SUSTAINED ELECTROPHYSIOLOGICAL IMPROVEMENT OVER A 5-YEAR FOLLOW-UP	26
ABSTRACT	27
INTRODUCTION	28
MATERIAL AND METHODS	29
RESULTS	31
DISCUSSION	44
CONCLUSION	46
DISCUSSION ET CONCLUSION	49
BIBLIOGRAPHIE.....	52
LISTE DES FIGURES	59
LISTE DES TABLEAUX.....	60

LISTE DES ABREVIATIONS

[illegible]

INTRODUCTION

Les neuropathies à anticorps anti-MAG sont des neuropathies rares appartenant aux neuropathies dysglobulinémiques. Ces dernières englobent un groupe hétérogène de neuropathies périphériques associées à une gammapathie monoclonale. Le plus souvent, il s'agit d'une gammapathie monoclonale de signification indéterminée (GMSI ou MGUS) qui est bénigne. Plus rarement, la gammapathie s'inscrit dans le cadre d'une hémopathie maligne dont la plus fréquente associée à la neuropathie à anticorps anti-MAG est la maladie de Waldenström. L'immunoglobuline IgM impliquée dans les neuropathies à anticorps anti-MAG possède une activité ciblée contre la MAG (myelin-associated glycoprotein) et est ainsi responsable d'une neuropathie périphérique démyélinisante distale. La majorité des traitements utilisés dans les neuropathies à anticorps anti-MAG sont des immunothérapies (environ 78%), le plus souvent du rituximab (seul dans 45% des cas ou associé à des chimiothérapies) bien qu'à ce jour, aucun traitement n'ait fait la preuve de son efficacité (1). Les indications de traitement sont donc posées au cas par cas en collaboration étroite entre neurologue et hématologue en fonction du retentissement fonctionnel de la neuropathie. Ainsi, la prise en charge des neuropathies à anticorps anti-MAG reste à ce jour sujet à discussion.

1. Données épidémiologiques

La prévalence de la neuropathie à anticorps anti-MAG est estimée entre 0,45 et 1,2/100 000 (2). Cette neuropathie apparaît en moyenne dans la soixantaine mais peut toucher des patients de l'âge de 25 ans à 91 ans (1). Il est observé une prédominance masculine (1,9 homme pour 1 femme en France, 3,6 hommes pour 1 femme au Japon) (1,3). Cette pathologie peut être responsable dans près de 25% des cas d'un handicap significatif à un stade évolué notamment en raison de troubles de la marche (1,3).

2. Mécanismes physiopathologiques

2.1. Neuropathies dysglobulinémiques et maladies hématologiques associées

La neuropathie à anticorps anti-MAG est une neuropathie dysglobulinémique. Cela signifie qu'elle s'associe à une gammapathie monoclonale qui correspond à la présence d'une immunoglobuline monoclonale circulante due à la prolifération d'un clone lymphoplasmocytaire ou plasmocytaire. Une gammapathie monoclonale peut être liée à une pathologie hématologique maligne ou être de signification indéterminée (MGUS). Cette dernière concerne environ 3% des patients de plus de 50 ans et sa prévalence augmente avec l'âge égalant 7,5% au-delà de 80 ans. L'association entre neuropathie et gammapathie n'est pas rare. En effet, environ 8% des patients ayant une gammapathie monoclonale présentent une neuropathie symptomatique. A l'inverse, environ 8% des patients ayant une neuropathie d'étiologie indéterminée ont une gammapathie monoclonale. 50% des patients présentant une neuropathie associée à une gammapathie monoclonale à IgM ont des anticorps anti-MAG (4). La majorité des neuropathies à anticorps anti-MAG sont associées à une MGUS (68% des patients de la cohorte de Svahn et al (1)) mais dans les cas restants, une hémopathie maligne est diagnostiquée, le plus souvent une maladie de Waldenström (4).

Les mécanismes physiopathologiques qui sous-tendent les neuropathies dysglobulinémiques sont variés. Certains ne sont pas complètement élucidés comme dans le POEMS. Dans l'amylose AL, il s'agit d'un dépôt de chaînes légères d'immunoglobulines dans l'interstitium. Dans d'autres neuropathies, il est retrouvé une activité anti-idiotype c'est-à-dire que l'immunoglobuline peut être dirigée contre un épitope du nerf. C'est le cas des neuropathies associées aux anti-gangliosides, du CANOMAD associé à des anticorps antidisialosyl ou des neuropathies associées aux anti-sulfatides (5).

2.2. Neuropathie à anticorps anti-MAG

Dans les neuropathies à anticorps anti-MAG, le mécanisme sous-jacent est également une activité anti-idiotype. La cible des anticorps a été mise en évidence pour la première fois par Latov et al au début des années 80 puis identifiée par Braun et al comme étant la protéine MAG, une glycoprotéine de la myéline (6,7). Cette dernière est un constituant essentiel du système nerveux dont

la fonction principale est d'assurer la transmission saltatoire permettant de maximiser la vitesse de conduction de l'influx nerveux. Elle est produite dans le système nerveux central (SNC) par les oligodendrocytes et par les cellules de Schwann dans le système nerveux périphérique (SNP). La myéline comprend diverses glycoprotéines dont la MAG, décrite et caractérisée par Quarles en 1973 sur des cerveaux de rat (8). Minoritaire parmi les protéines de la myéline (1% au niveau du SNC, 0,1% au niveau du SNP), il s'agit d'une glycoprotéine transmembranaire de 100 kDa. Elle est composée de 5 domaines extracellulaires Ig-like, un domaine transmembranaire et un domaine cytoplasmique. Forte de ces domaines Ig-like, elle appartient à la superfamille des immunoglobulines. Dans le système nerveux périphérique, elle est localisée au niveau de la myéline périaxonale et dans des régions de myéline non compactée telles que les boucles paranodales ou les incisures de Schmidt-Lanterman (9).

Positionnée entre les cellules productrices de myéline et les axones, la MAG aurait un rôle dans la modulation du calibre axonal comme le suggère l'apparition d'une atrophie axonale chez les souris MAG-/- voire d'une dégénérescence axonale et ce en l'absence d'inflammation ou de démyélinisation (10).

La MAG est porteuse d'un épitope carbohydraté nommé HNK-1 qui se retrouve également au niveau des lymphocytes notamment des lymphocytes NK. Cet épitope étant partagé par le système immunitaire et le système nerveux, il explique l'immunoréactivité de la MAG. De plus, celle-ci est accessible aux auto-anticorps de par sa localisation au niveau des boucles paranodales et des incisures de Schmidt-Lanterman exposées à l'espace extracellulaire (11).

2.3. Données anatomopathologiques

L'atteinte démyélinisante médiée par les anticorps anti-MAG présente des caractéristiques anatomopathologiques singulières. Les biopsies de nerf sural de patients atteints de neuropathies à anticorps anti-MAG montrent une diminution de la densité en fibres myélinisées. Il est observé un espacement plus important des bandes intermédiaires de la myéline (widely spaced myelin en anglais ou WSM). Il est également retrouvé une démyélinisation/remyélinisation segmentaire, un aspect tomaculaire (épaississement de la myéline de plus de 50%) et une dégénérescence axonale plus fréquents que chez les sujets contrôle. La WSM est corrélée à la démyélinisation/remyélinisation

segmentaire et à l'aspect tomaculaire et inversement corrélée à la densité en fibres myélinisées. Cet espacement des bandes de myéline se retrouve principalement dans les régions de la myéline où est localisée la MAG citées dans le paragraphe précédent qui correspondent aux sites où sont observés les dépôts d'IgM à la périphérie des fibres myélinisées et dans les zones de myéline non compactée (11,12). Les anticorps anti-MAG auraient donc un rôle dans la désadhésion de la myéline. Ceci est également suggéré par l'apparition d'une démyélinisation périphérique caractéristique chez des poulets ayant reçu une transfusion d'anticorps anti-MAG provenant d'un patient atteint d'une neuropathie à anticorps anti-MAG (13).

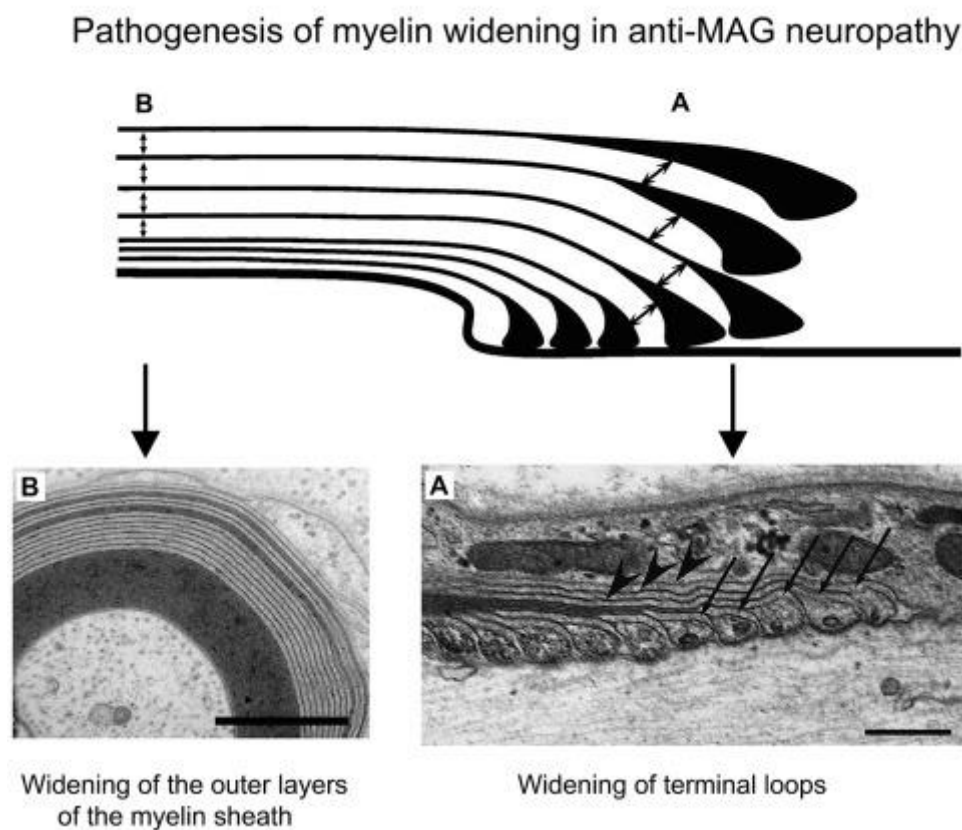


Figure 1 : Espacement des bandes de myéline dans la neuropathie à anticorps anti-MAG : représentation schématique et correspondance en microscopie électronique. Steck et al (14)

3. Présentation clinique

La neuropathie à anticorps anti-MAG est une polyneuropathie chronique distale sensitivo-motrice à nette prédominance sensitive. Les signes neurologiques s'installent de façon insidieuse, épargnant les nerfs crâniens et s'aggravant lentement sur 1 à 2 décennies généralement (14).

Dans la cohorte de 202 patients étudiée par Svanh et al, 83% des patients présentaient le phénotype « classique » c'est-à-dire une polyneuropathie distale sensitive et ataxiante. Parmi ces patients, 30% présentaient une ataxie proprioceptive distale seule. Dans 26% des cas, un déficit moteur distal d'installation progressive s'associait à l'ataxie. 15% des patients présentaient un tremblement (1). La cohorte multicentrique de 55 patients de Rajabally et al retrouvait une prévalence du tremblement bien plus importante de 49% (15). Le tremblement des neuropathies à anticorps anti-MAG est un tremblement postural et d'action, de grande amplitude, irrégulier, de fréquence basse, distal et asymétrique, aggravé par l'action. L'électromyogramme met en évidence une cocontraction des antagonistes. L'ensemble de ces caractéristiques tend à le différencier du tremblement physiologique (16). A noter que 10% des patients de la cohorte de Svahn et al rattachés au phénotype « classique » ne présentaient pas d'ataxie (1).

Ces données cliniques sont corroborées par l'étude japonaise plus récente d'Aotsuka et al qui rapporte une polyneuropathie sensitive distale chez la majorité des patients avec une ataxie sensitive dans 42% des cas. La faiblesse musculaire restait au second plan et était retrouvée chez 60% des patients atteints. Il s'agissait le plus souvent d'un déficit distal des membres inférieurs (3).

La douleur est un symptôme fréquent (80% des patients) et peut être au premier plan. Dans la majorité des cas (70%), il s'agit de paresthésies ou de dysesthésies. 63% des patients rapportent des crampes qui atteignent essentiellement les membres inférieurs mais qui peuvent dans 20% des cas concerner les membres supérieurs également. Ces symptômes douloureux ont un impact fonctionnel non négligeable avec des répercussions sur les activités quotidiennes, le sommeil ainsi que la capacité à travailler (15).

Enfin, 17% des patients présentent un phénotype clinique atypique. Il existe en effet des formes d'installation subaiguë pouvant faire évoquer une polyneuropathie inflammatoire démyélinisante chronique surtout s'il existe une atteinte motrice proximale. Il existe également des formes asymétriques. De même, les formes douloureuses avec une atteinte des petites fibres ne sont pas exceptionnelles (1).

4. Evaluation clinique et suivi des patients.

Il n'existe pas de score clinique spécifique de la neuropathie à anticorps anti-MAG. De ce fait, divers scores et échelles sont utilisés dans les études afin d'évaluer l'amélioration clinique des patients. Certains évaluent l'atteinte sensitivo-motrice telles que le MRC sum score (17–19) ou l'INCAT sensory sum score (20) ; d'autres évaluent l'impact fonctionnel comme l'INCAT disability scale (17,18,21) ou encore l'ONLS (1,3).

Cependant, comme détaillé par la suite, étant donné qu'aucun traitement n'a prouvé son efficacité dans les neuropathies à anticorps anti-MAG sur la base de ces scores, leur pertinence pose question (22).

Tableau I : Principaux scores cliniques utilisés dans les neuropathies à anticorps anti-MAG

MRC sum score (23)	Abduction du bras Flexion de l'avant-bras Extension du poignet Flexion de la cuisse Extension du genou Flexion dorsale du pied 0 = pas de contraction visible 1 = contraction visible sans mouvement du membre 2 = mouvement du membre mais pas contre pesanteur 3 = mouvement contre pesanteur dans (presque) toute son amplitude 4 = mouvement contre pesanteur avec résistance 5 = normal 0 (paralysie) à 60 (force normale)
INCAT disability scale	Handicap aux membres supérieurs : 0 = pas de problème des membres supérieurs 1 = symptômes mineurs, dans l'un ou les deux bras, sans incidence sur la capacité à accomplir l'une des fonctions suivantes : fermer toutes les fermetures éclair et les boutons, se laver ou se brosser les cheveux, utiliser un couteau et une fourchette en même temps, manipuler de la monnaie 2 = invalidité, dans un bras ou deux bras, affectant mais n'empêchant pas la réalisation des actions mentionnées ci-dessus 3 = invalidité, dans un bras ou deux bras, empêchant la réalisation de 1 ou 2 actions énumérées ci-dessus 4 = invalidité, dans un bras ou deux bras, empêchant la réalisation de 3 ou de toutes les actions énumérées ci-dessus, mais certains mouvements volontaires sont encore possibles 5 = incapacité à utiliser ses bras pour tout mouvement volontaire. Handicap aux membres inférieurs : 0 = la marche n'est pas affectée 1 = la marche est affectée, mais marche indépendamment à l'extérieur 2 = utilise habituellement un soutien unilatéral (bâton, béquille simple, 1 bras) pour marcher à l'extérieur 3 = utilise habituellement un appui bilatéral (bâtons, béquilles, cadre, 2 bras) pour marcher à l'extérieur

	4 = utilise habituellement un fauteuil roulant pour se déplacer à l'extérieur, mais capable de se tenir debout et marcher quelques pas. 5 = limité au fauteuil roulant, n'est pas capable de se tenir debout ni de marcher quelques pas Score INCAT total : somme des scores membres supérieurs et membres inférieurs				
INCAT sensory sum score (24)	Sensibilité à la piqure		Sensibilité à la vibration		Discrimination de deux points
	Membre supérieur Sensibilité normale 0 = à l'index Sensibilité anormale 1 = à l'index 2 = au poignet 3 = au coude 4 = à l'épaule	Membre inférieur Sensibilité normale 0 = à l'hallux Sensibilité anormale 1 = à l'hallux 2 = à la cheville 3 = au genou 4 = à l'aîne	Membre supérieur Sensibilité normale 0 = à l'index Sensibilité anormale 1 = à l'index 2 = au poignet 3 = au coude 4 = à l'épaule	Membre inférieur Sensibilité normale 0 = à l'hallux Sensibilité anormale 1 = à l'hallux 2 = à la cheville 3 = au genou 4 = à l'aîne	Index Sensibilité normale 0 = (≤ 4 mm) Sensibilité anormale 1 = 5-9 mm 2 = 10-14 mm 3 = 15-19 mm 4 = ≥ 20 mm
ONLS	Membres supérieurs 0 : pas de problème 1 : symptômes mineurs ou signes dans un ou deux bras n'affectant aucune des 5 activités suivantes : - laver ou coiffer ses cheveux - utiliser un couteau et une fourchette - faire et défaire des boutons et fermeture éclair - habillage de la partie haute du corps à l'exclusion des boutons et fermetures éclair - tourner une clé dans une serrure 2 : symptômes modérés ou signes dans un ou deux bras affectant ces activités mais ne les empêchant pas 3 : symptômes sévères ou signes dans un ou deux bras empêchant au moins une des activités mais pas l'ensemble de celles ci 4 : symptômes sévères ou signes dans un ou deux bras empêchant toutes ces activités, quelques gestes intentionnels possibles. 5 : symptômes sévères ou signes dans les deux bras empêchant tout geste intentionnel. Membres inférieurs 0 : marche/montée des escaliers/course non affectées 1 : marche/montée des escaliers/course affectées mais la démarche paraît normale. 2 : marche autonome mais démarche anormale 3 : utilisation d'une aide unilatérale (canne, béquille ou bras) pour marcher 10 m 4 : utilisation d'une aide bilatérale pour marcher 10 m (canne, béquille ou bras) 5 : utilisation d'un fauteuil roulant pour effectuer 10 m mais capable de se tenir debout et de marcher 1m avec l'aide d'une personne. 6 : fauteuil roulant, incapable de se tenir debout et de marcher quelques pas avec aide, possibilité de mouvements intentionnels des MI 7 : fauteuil roulant ou confiné au lit la plupart de la journée, absence de mouvements intentionnels des MI (Ex : incapable de bouger ses jambes dans son lit) Score MS : /5 Score MI : /7 Score total : /12				

5. Données paracliniques

5.1. Dosage des anticorps anti-MAG

La détection d'anticorps anti-MAG se fait par méthode ELISA. Le test quantitatif le plus utilisé est le test de Bühlmann. Le taux d'anticorps est considéré comme normal par le fabricant en-dessous de 1 000 BTU (Bühlmann titer units). Néanmoins, l'étude de Liberatore et al propose d'utiliser le seuil de 1 500 BTU pour un meilleur rapport sensibilité/spécificité, respectivement à 100% et 97,13%. Une spécificité à 100% est observée à partir de 7000 BTU (25). En effet, les titres intermédiaires peuvent ne pas être spécifiques et peuvent par exemple être retrouvés associés à une polyneuropathie inflammatoire démyélinisante chronique (PIDC) (26). Or, la distinction entre PIDC et neuropathie à anticorps anti-MAG a un intérêt thérapeutique pour sélectionner le traitement le plus approprié. Ainsi, des titres ≥ 7000 voire 10 000 BTU dans certains articles sont mieux corrélés au diagnostic ou à un phénotype typique d'autant qu'il est évoqué une possible réaction croisée avec les GM1 et les disialosyl gangliosides en dessous de 10 000 BTU (1,27). Il est à noter cependant que le taux d'anti-MAG ne serait pas corrélé à la sévérité de la neuropathie (28).

Par ailleurs, il est possible d'avoir une neuropathie à anticorps anti-MAG en l'absence de gammopathie dans le sérum comme le démontre le cas rapporté par Gabriel et al d'un patient chez qui la biopsie de nerfs montrait un dépôt d'IgM anti-MAG au niveau des fibres myélinisées en l'absence de gammopathie monoclonale dans le sérum. Celle-ci n'est apparue que 2 ans plus tard (11). Ceci pose la question de rechercher des anticorps anti-MAG dans le bilan étiologique des neuropathies démyélinisantes même en l'absence de gammopathie monoclonale si le profil électrophysiologique est très évocateur (29).

5.2. Caractéristiques électrophysiologiques

L'électroneuromyogramme retrouve une neuropathie globalement symétrique, démyélinisante aux dépens de la distalité avec un ralentissement de la conduction de plus en plus important du proximal vers le distal ainsi qu'une perte axonale se traduisant respectivement par une augmentation des latences distales dans les nerfs longs et par une diminution importante des potentiels d'action des

nerfs sensitifs aux membres inférieurs. Par ailleurs, il n'y a pas de bloc de conduction ni de dispersion temporelle dans la majorité des cas (26). A noter que l'indice de latence terminal (rapport entre la vitesse distale et la vitesse au segment intermédiaire du nerf) est significativement plus faible dans les neuropathies à anticorps anti-MAG que dans les PIDC témoignant d'une démyélinisation plus marquée en distalité (30).

Il a été démontré une corrélation entre les données électrophysiologiques et les données cliniques. En effet, Gesquière-Dando et al ont retrouvé une corrélation du MRC sum score avec le CMAP sum score (score additionnant les potentiels d'action moteurs composés [CMAP] des nerfs médians, tibiaux et fibulaires bilatéraux, les CMAP étant la somme des réponses électriques générées par un groupe de fibres musculaires en réponse à une stimulation nerveuse périphérique) et la latence distale motrice du nerf médian ainsi qu'une corrélation entre l'ONLS et le CMAP sum score et également, une corrélation entre l'ISS score et la vitesse de conduction motrice du nerf médian. Le CMAP sum score semble donc être un bon paramètre qui pourrait être utilisé dans le suivi des neuropathies à anticorps à anti-MAG. Cependant, les auteurs notaient que les CMAP des nerfs tibiaux et des nerfs fibulaires étaient plus bas que ceux de l'ulnaire et du médian. Ainsi, un score aux membres inférieurs séparé du score aux membres supérieurs pourrait permettre de mieux mettre en évidence un changement (31). Cette corrélation électro-clinique est également décrite dans une autre étude mettant en évidence une corrélation de l'INCAT-DS avec le CMAP du nerf médian, le CMAP du nerf ulnaire, la vitesse de conduction motrice du nerf médian, celle de l'ulnaire et les amplitudes du nerf fibulaire. La corrélation du MRC sum score avec le CMAP du nerf médian, du nerf ulnaire, du nerf fibulaire et du nerf tibial était retrouvée ainsi qu'avec la vitesse de conduction motrice du nerf médian (17).

Néanmoins, Bourque et al questionnent l'intérêt du suivi électroneuromyographique. Après étude de l'évolution des paramètres électroneuromyographiques au cours du temps, ils ont constaté une globale stabilité des paramètres de conduction motrice aux membres supérieurs et une évolution essentiellement sur les amplitudes motrices aux membres inférieurs notamment au niveau des fibulaires avec des potentiels sensitifs devenant de plus en plus difficilement détectables. La disparition

de ces potentiels moteurs et sensitifs distaux pourrait donc entraver l'évaluation de l'évolution de la maladie car une fois indétectables, il n'y aurait plus de paramètre aussi pertinent à suivre (32).

6. Prise en charge thérapeutique

6.1. Traitements symptomatiques

80% des patients atteints d'une neuropathie à anticorps anti-MAG rapportent des douleurs (15). La prise en charge de celles-ci est donc primordiale dans la prise en charge globale de ces patients. Des anti-convulsivants (prégabaline, gabapentine) ou des anti-dépresseurs (amitriptyline, duloxétine, etc) peuvent être proposés (22). La physiothérapie peut également avoir un intérêt : elle aurait en effet un impact positif sur les crampes (15). S'agissant du tremblement, il a été rapporté une efficacité de traitements tels que la gabapentine ou la toxine botulique (22).

6.2. Traitements spécifiques

Lorsque les traitements symptomatiques sont insuffisants et que les symptômes interfèrent avec les activités quotidiennes, notamment en cas d'ataxie sévère ou de troubles de la marche, un traitement spécifique est discuté (22). De nombreux traitements ont été étudiés dans les neuropathies à anticorps anti-MAG mais à ce jour, aucun n'a prouvé son efficacité. Le choix thérapeutique reste actuellement à l'appréciation du neurologue en coordination avec l'hématologue en fonction du degré de handicap, de l'hémopathie associée et des comorbidités du patient. La stratégie thérapeutique consiste à agir sur la dysglobulinémie via des immunomodulateurs ou des immunosuppresseurs.

6.2.1. Corticoïdes

Les corticoïdes ont une action anti-inflammatoire mais sont également immunosuppresseurs et sont déjà utilisés dans certaines neuropathies notamment dans les PIDC. L'efficacité des corticoïdes en monothérapie est très limitée dans les études observationnelles avec une réponse chez 0 à 16,7% des patients (17,33). Nobile Orazio et al semblaient suggérer une efficacité chez 45% des patients en cas d'association à un autre traitement (34). Nous retrouvons un taux similaire dans une étude japonaise récente sans que l'étude précise si les corticoïdes étaient utilisés en monothérapie ou en association (3).

Tableau II : Récapitulatif des études portant sur l'efficacité des corticoïdes dans la neuropathie à anticorps anti-MAG

Auteurs	Année	Type d'étude	Nombre de patients	Résultats	Critère de jugement principal
Young Gi Min et al (17)	2024	Etude de cohorte	36	16,7% de répondeurs	MRCSS et INCAT-DS
Aotsuka et al (3)	2024	Etude rétrospective	30	47% de répondeurs	ONLS
Gorson et al (33)	2001	Etude rétrospective	8	0% de répondeurs	mRankin scale
Nobile Orazio et al (34)	2000	Etude rétrospective	11	45% de répondeurs	Modified motor impairment function scale

6.2.2. Cyclophosphamide

Le cyclophosphamide est un immunodépresseur appartenant à la famille des agents alkylants. La prise intermittente de cyclophosphamide et de prednisone a été étudiée par Notermans et al dans un essai thérapeutique en ouvert chez des patients présentant une polyneuropathie associée à une MGUS. Il est retrouvé une amélioration chez 8 patients sur 16 sur le tapping test ou sur l'échelle de Rankin. Parmi les patients inclus dans cette étude, 5 présentaient des anticorps anti-MAG et il n'est pas relevé de différence de réponse entre les patients anti-MAG positifs et les patients anti-MAG négatifs (35). Un essai thérapeutique en double aveugle a été réalisé en 2007 pour étayer ces résultats avec un schéma thérapeutique similaire à celui de l'étude publiée en 1996 mais avec des posologies légèrement différentes. Celui-ci ne retrouvait pas d'amélioration sur le critère de jugement principal qui était une amélioration du Rivermead mobility index (RMI) mais une amélioration sur des critères de jugement secondaires tels que le MRC sum score ou le score SF-36. Par ailleurs, cet essai ne permettait pas de conclure sur le sous-groupe de patients présentant des anticorps anti-MAG. Les auteurs expliquaient que leurs résultats avaient pu être biaisés par le cross-over réalisé devant l'aggravation de certains patients dans le groupe placebo. Ils suggéraient également que le RMI n'était pas le score le plus adapté pour juger de l'efficacité du cyclophosphamide dans la neuropathie liée à une gammapathie monoclonale à IgM (36).

L'association d'échanges plasmatiques et de cyclophosphamide IV en cure mensuelle a été étudiée chez 4 patients chez qui étaient observées une amélioration sur la sensibilité et la motricité ainsi qu'une diminution du taux d'anti-MAG (37).

Deux études rétrospectives ont rapporté un taux de réponse au cyclophosphamide en monothérapie ou associé à un autre traitement de 28 à 36% (33,34).

6.2.3. Chlorambucil

Le chlorambucil est un autre immunodépresseur appartenant à la famille des agents alkylants. Son efficacité est évaluée dès 1995 dans un essai thérapeutique en ouvert. Une monothérapie par chlorambucil a été comparée à une association de chlorambucil et de cures d'immunoglobulines IV. Bien qu'il n'ait pas été prouvé de supériorité de l'association des deux traitements, il a été rapporté une amélioration clinique des patients de façon globale (38). Des études rétrospectives ultérieures ont également rapporté une efficacité du chlorambucil. En effet, Nobile Orazio et al décrivaient une réponse chez 36% des patients traités en monothérapie. Ce taux de réponse augmentait à 47% en ajoutant les patients ayant reçu une association de traitements (34). Dans la cohorte de Svahn et al, le chlorambucil seul permettait une stabilisation clinique de 24% des patients et une réponse clinique était retenue chez 3% des patients. L'efficacité s'améliorait en association avec le rituximab avec 36,4% de stabilisation et 36% de réponse clinique (1). Cependant, le chlorambucil peut être responsable d'une hématotoxicité pouvant nécessiter une interruption ou une diminution de la posologie (38).

6.2.4. Fludarabine

La fludarabine est un immunodépresseur analogue de la purine. Ce traitement a donné des résultats prometteurs dans l'étude de cas de Wilson et al. Chez 4 patients ayant une neuropathie associée à une gammapathie monoclonale à IgM dont 2 avec anticorps anti-MAG positifs et 1 avec anomalies de la myéline à la biopsie évocatrices d'une neuropathie à anticorps à anti-MAG, il a été constaté une amélioration clinique sensitivo-motrice à la suite de 5 à 6 cures mensuelles de 5 jours de fludarabine. Chez 3 patients, il a également été observé une diminution du pic d'IgM. Ces améliorations s'accompagnaient aussi d'une amélioration de certains paramètres électrophysiologiques. De plus,

l'amélioration clinique était durable sur plusieurs mois (jusqu'à 14 mois). A noter que la maladie hématologique associée était une MGUS pour les 3 patients pour lesquels le diagnostic de neuropathie à anticorps anti-MAG était évoqué et une maladie de Waldenström pour le 4^{ème} patient (39). Ces données sont cohérentes avec celles de Niermeijer et al dans leur étude prospective ouverte de 16 patients qui retrouvait une amélioration significative de l'échelle mRANKIN chez 5 patients dont 2 ayant des anticorps anti-MAG positifs. Les critères de jugement secondaires retrouvaient également une amélioration sur d'autres scores cliniques notamment le MRC sum score ainsi qu'une amélioration de plus de 10% des vitesses de conduction motrices sur 2 nerfs ou plus chez 4 patients sur 5 (40). Ces résultats concernent néanmoins un très faible nombre de patients et la fludarabine n'a pas été étudiée dans un essai clinique randomisé.

6.2.5. Cladribine

La cladribine est un autre analogue de la purine. Ghosh et al rapportent un cas de patient ayant une neuropathie avec des anti-MAG positifs chez qui il a été observé une décroissance progressive sur 5 ans du pic IgM suite à deux cures de cladribine. Néanmoins, il n'a pas été observé d'amélioration clinique suite aux cures. Le patient a été traité par ciclosporine qui s'est avérée inefficace puis par immunoglobulines IV à la suite desquelles a été observée une amélioration clinique (41). Il est donc difficile d'établir l'efficacité de la cladribine dans ce contexte. Un autre cas d'amélioration clinique après traitement par cladribine est rapporté par Rossi et al chez un patient atteint d'une neuropathie avec anticorps anti-MAG positifs associée à une leucémie à tricholeucocytes : il a été observé une rémission hématologique suite à une cure de cladribine ainsi qu'une amélioration clinique avec disparition des anticorps anti-MAG pérenne à 4 ans (42). Il s'agit cependant d'un cas unique.

6.2.6. Interféron alpha

L'interféron alpha est un immunomodulateur qui a une action activatrice du système immunitaire. Concernant son efficacité dans les neuropathies à anticorps anti-MAG, Mariette et al ont publié en 1997 un premier essai clinique randomisé en ouvert contre Ig IV retrouvant une amélioration du clinical neuropathy disability score chez 8 patients sur 10 à 6 mois maintenue à 12 mois chez 7

patients (43). A noter qu'il n'était pas retrouvé d'amélioration sous Ig IV. Cependant 4 patients sur 10 avaient arrêté le traitement en cours d'étude du fait d'une intolérance, de raisons personnelles ou d'affections intercurrentes. Pour étayer les résultats prometteurs de ce premier essai préliminaire, Mariette et al ont réalisé un nouvel essai thérapeutique, cette fois-ci en aveugle contre placebo qui a échoué à retrouver une différence entre les deux groupes à 6 mois. Les auteurs ont suspecté que les résultats de leur première étude ont pu être faussés du fait de son caractère ouvert d'autant plus que l'amélioration était jugée sur des symptômes sensitifs au caractère subjectif (44). Ces résultats négatifs sont cohérents avec ceux de l'étude rétrospective de Gorson et al qui retrouvaient une efficacité de l'interféron alpha uniquement chez un patient sur huit mesurée sur une amélioration de l'échelle mRANKIN (33).

Tableau III : Récapitulatif des études portant sur l'efficacité des chimiothérapies dans la neuropathie à anticorps anti-MAG

Auteurs	Année	Type d'étude	Nombre de patients et chimiothérapies étudiées	Résultats	Critère de jugement principal
Young Gi Min et al (17)	2024	Etude de cohorte	21 Azathioprine 14 Cyclophosphamide 4 MMF 1 MTX 1 Chlorambucil 1	9,5% de répondeurs soit 2/21	MRC sum score et INCAT disability scale
Aotsuka et al (3)	2024	Etude rétrospective	10	20% de répondeurs	ONLS
Svahn et al (1)	2018	Etude de cohorte rétrospective	Chlorambucil 33 Fludarabine 4	24,2% de stabilisation à 7-12 mois, 3% de réponse pour le chlorambucil seul (36,4% en association avec le rituximab) 0 pour la fludarabine	mRankin scale, ONLS, score d'ataxie et ISS
Niermeijer et al (36)	2007	Essai en double aveugle	35 polyneuropathies avec IgM monoclonale dont 17 anti-MAG Cyclophosphamide + prednisone	Négatif sur critère principal Positif sur secondaires Pas de conclusion sur sous-groupe anti-MAG	RMI

Niermeijer et al (40)	2006	Essai non contrôlé prospectif	Fludarabine 16 dont 6 anti-Mag positifs	Amélioration significative chez 5 patients (dont 2 anti-Mag positifs)	mRankin scale
Rossi et al (42)	2006	Etude de cas	Cladribine 1	Amélioration de la motricité et de l'ataxie	
Ghosh et al (41)	2002	Etude de cas	Cladribine 1	Aggravation clinique sur 10 mois Ciclosporine pendant 6 mois inefficace cliniquement mais poursuite de la baisse du pic Amélioration clinique suite à une cure d'Ig IV Disparition des Ig à 5 ans de la cladribine	
Gorson et al (33)	2001	Etude rétrospective	Cyclophosphamide 6 Interféron alpha2a 8 Chlorambucil 2 Azathioprine 2	Cyclophosphamide 36% de répondeurs (seul [50%] ou associé à des échanges) Interféron alpha2a 13% de répondeurs (soit 1 patient) Chlorambucil 0% Azathioprine 0%	mRankin scale
Nobile Orazio et al (34)	2000	Etude rétrospective	Chlorambucil 17 Cyclophosphamide 7 Interféron alpha 1	Chlorambucil 47%, 36% en monothérapie Cyclophosphamide 28% Interféron alpha 0%	Score fonctionnel modifié
Mariette et al (44)	2000	Essai clinique	Interféron alpha 24 12 vs 12	Pas de différence significative entre les 2 groupes	Clinical neuropathy disability score
Wilson et al (39)	1999	Etude de cas	Fludarabine 4 dont 2 anti-MAG + et 1 probablement anti-MAG (biopsie en faveur)	Amélioration motrice (MRC sum score et Rankin), sensitive Diminution du pic chez $\frac{3}{4}$ (2/3)	
Mariette et al (43)	1997	Essai clinique	Interféron alpha vs Ig IV 20 patients 10 vs 10	80% dans le groupe interféron Pas d'amélioration sous Ig IV	Clinical neuropathy disability score
Notermans et al (35)	1996	Essai clinique	5 patients anti-MAG positifs, autres patients étudiés : MGUS IgM ou IgG	Pas de différence selon IgG ou IgM ou Ac anti-MAG Amélioration chez 8 patients et stabilisation chez 6 patients	Tapping test et mRankin scale

Oksenhendler et al (38)	1995	Essai en ouvert	44 Chlorambucil seul vs chlorambucil + échanges plasmatiques	Pas de supériorité de l'association des 2 Amélioration globale du CNDS	Clinical neuropathy disability score
Blume et al(37)	1995	Etude de cas	4 Echanges plasmatiques puis cyclophosphamide	Amélioration sur sensibilité et motricité, diminution du taux d'anti-MAG	

6.2.7. Echanges plasmatiques

Dès les années 80 est étudié l'intérêt des échanges plasmatiques dans les neuropathies à anticorps anti-MAG. L'idée est d'éliminer les auto-anticorps par le biais d'un circuit de circulation extracorporelle avec centrifugation du sang permettant d'en séparer les différents composants et de les remplacer par un produit de substitution. Ainsi, une revue de cas d'Ernerudh et al en 1985 a rapporté une efficacité chez 2 patients sur 3 (45). Néanmoins, l'essai clinique présenté par Oksenhendler et al en 1995 comparant le chlorambucil seul et le chlorambucil associé à des échanges plasmatiques n'a pas montré de supériorité de l'association des deux traitements (38). L'efficacité des échanges plasmatiques reste donc à ce jour non prouvée bien que plusieurs études rétrospectives réalisées depuis ont décrit une réponse chez 40 à 60% des patients (33,34,46). L'hétérogénéité de ces résultats peut s'expliquer par le fait que les critères de jugement de l'efficacité des échanges plasmatiques diffèrent d'une étude à l'autre. Il semble que l'on observe une efficacité dans les études utilisant des scores plus généraux de handicap tels que la modified functional impairment scale, le Rankin ou le score de Hugues (33,34,46). Au contraire, les études utilisant des scores où sont additionnées des cotations motrices et sensibles semblent moins concluantes (38,47). Nous pouvons alors émettre l'hypothèse que les échanges plasmatiques ont un intérêt dans les cas de handicap majeur. Ainsi, Baron et al ont proposé le recours aux échanges plasmatiques suite à une poussée de la maladie dans une revue de 4 cas de patients ayant présenté une aggravation clinique brutale pour lesquels une thérapie par échanges plasmatiques a été mise en place complétée par la suite par une immunochimiothérapie par rituximab et chlorambucil. Ils rapportaient une amélioration de l'ONLS, une diminution du taux d'anticorps anti-MAG ainsi qu'une diminution du pic monoclonal (48).

Cependant, le recours aux échanges plasmatiques est limité par la nécessité d'un personnel expérimenté, son côté invasif, les risques infectieux liés à la voie d'abord veineuse et les autres effets indésirables potentiels de cette technique (22).

Tableau IV : Récapitulatif des études portant sur l'efficacité des échanges plasmatiques dans la neuropathie à anticorps anti-MAG

Auteurs	Année	Type d'étude	Nombre de patients	Résultats	Critère de jugement
Young Gi Min et al (17)	2024	Etude de cohorte	5	Pas de réponse	MRCSS ou INCAT-DS
Aotsuka et al (3)	2024	Etude rétrospective	15	11% de répondeurs	ONLS
Codron et al (46)	2017		9 Anti-MAG	66% de répondeurs	Score de Hugues
Baron et al (48)	2017	Revue de cas	4	Amélioration subjective ou mesurée par l'ONLS score après 3 à 6 échanges plasmatiques	
Gorson et al (33)	2001	Etude rétrospective	20	40% de répondeurs	Rankin
Nobile Orazio et al (34)	2000	Etude rétrospective	7	57% de répondeurs	Modified functional impairment scale
Oksenhendler et al (38)	1995	Essai clinique randomisé ouvert	44	Pas de différence entre chlorambucil seul et chlorambucil + échanges plasmatiques	Clinical disability neuropathy score, vitesses motrices péroné, latences distales péroné
Dyck et al (47)	1991	Essai clinique randomisé en aveugle	39 placebo vs 20 19 échanges	Efficacité > dans IgG et IgA que dans IgM	Neuropathy disability score
Ernerudh et al (45)	1985	Revue de cas	3	66% de répondeurs	Vitesses motrices, douleurs, pallesthésie

6.2.8. Immunoglobulines IV

Les immunoglobulines IV sont fréquemment utilisées dans le traitement des neuropathies dysimmunitaires. Néanmoins, leur efficacité dans les neuropathies à anticorps anti-MAG n'a pas été prouvée. Un premier essai clinique publié par Dalakas et al en 1996 étudiant une dose de 2 g/kg d'immunoglobulines IV sur 2 jours répétée de façon mensuelle pendant 3 mois chez 11 patients ayant une neuropathie associée à une gammopathie monoclonale à IgM montrait une efficacité chez 2 patients

soit 18% des patients avec une amélioration de la force motrice et des symptômes neuromusculaires. Seul un de ces deux patients avait des anticorps anti-MAG (49). Un deuxième essai clinique multicentrique publié en 2002 par Comi et al étudiait 22 patients dont 11 ayant des anticorps anti-MAG recevant la même dose d'immunoglobulines que dans l'essai précédent. L'efficacité était cependant jugée plus précocement que dans l'étude précédente : à 2 semaines et à 4 semaines. L'essai de Comi et al ne retrouvait pas d'amélioration sur son critère de jugement principal qui était une amélioration sur l'INCAT disability scale à 2 semaines mais une amélioration à 4 semaines ainsi qu'une amélioration sur plusieurs critères de jugement secondaires à 2 semaines tels que le test de marche de 10 mètres, la grip strength et le score modifié de Rankin (50). Plusieurs études rétrospectives retrouvaient une réponse variable chez 5 à 49% des patients (3,17,33,51). Ces résultats hétérogènes peuvent être expliqués par les nombreux paramètres qui diffèrent d'une étude à l'autre tels que le critère de jugement principal, le schéma thérapeutique, le délai entre le traitement et l'évaluation de son efficacité ainsi que le temps d'évolution de la maladie avant traitement.

Tableau V : Récapitulatif des études portant sur l'efficacité des immunoglobulines IV dans la neuropathie à anticorps anti-MAG

Auteurs	Année	Type d'étude	Nombre de patients	Résultats	Critère de jugement
Young Gi Min et al (17)	2024	Etude de cohorte	20	5% de répondeurs	MRCSS et INCAT-DS
Aotsuka et al (3)	2024	Etude rétrospective	86	49% de répondeurs	ONLS
Comi et al (50)	2002	Essai randomisé en double aveugle multicentrique en cross-over	22 (11 anti-MAG)	Pas d'amélioration dans le sous-groupe anti-MAG	INCAT
Gorson et al (33)	2001	Etude rétrospective	19	16% de répondeurs	Rankin
Nobile Orazio et al (34)	2000	Etude rétrospective	2	0% de répondeurs	Modified functional impairment scale
Ellie et al (51)	1996	Etude rétrospective	17	24% efficacité objective 35% efficacité subjective	Disability score
Dalakas et al (49)	1996	Essai randomisé en double aveugle en cross-over	11 (9 anti-MAG)	2 patients répondeurs (1 anti-MAG)	Force motrice, échelle fonctionnelle

6.2.9. Rituximab

Le rituximab est un anticorps monoclonal chimérique ciblant l'antigène CD20 que l'on retrouve sur les lymphocytes B.

Benedetti et al ont suggéré dès 2008 une réponse au long terme du rituximab dans les neuropathies à anticorps anti-MAG avec des bénéfices cliniques chez 80% des patients à 24 mois et 60% à 36 mois. A noter qu'il était observé également une réduction du taux d'anticorps anti-MAG (18). Deux essais contre placebo ont cependant échoué à prouver cette efficacité du rituximab en critère de jugement principal, l'un se basait sur l'INCAT à 8 mois et l'autre sur l'ISS à 12 mois (20,21). Néanmoins, dans l'étude de Dalakas et al, l'amélioration de l'INCAT à 8 mois devenait significative en excluant un patient pour qui le score étudié était déjà à 0 à la phase initiale. Par ailleurs, le test de marche de 10 mètres, étudié en critère de jugement secondaire, était amélioré significativement (21). De plus, l'analyse per protocole de Léger et al montrait une amélioration de l'INCAT disability scale, de l'auto-évaluation et de 2 sous-scores du SF-36 (20). Cependant, l'étude de Iancu Ferfoggia et al qui reprenait la cohorte RIMAG de Léger et al échouait elle aussi à mettre en évidence une amélioration sur le long terme que ce soit sur le critère de jugement principal ou sur les critères secondaires (52).

Plus récemment, la cohorte multicentrique de Svahn et al comprenant 202 patients retrouvait une stabilisation pendant 7-12 mois chez 1/3 des patients traités par rituximab en monothérapie et une réponse clinique chez 31,5% des patients (1). Une nouvelle étude menée par Benedetti et al suivant des patients ayant répondu à un premier cycle de rituximab corroborait ces résultats et décrivait une amélioration clinique durant en moyenne 6 ans (53). Une revue systématique de 23 études évoquait quant à elle une efficacité dans 48% des cas (54).

A noter cependant qu'il est rapporté une possible aggravation clinique temporaire suite au traitement par rituximab chez moins d'un quart des patients qui pourrait être attribuée à un effet IgM flare avec libération de cytokines pro-inflammatoires et perméabilité accrue de la barrière hémato-encéphalique (1). Cette aggravation survient entre 1 et 12 semaines après le début du traitement par rituximab mais peut être réversible en quelques semaines à plusieurs mois spontanément ou après un traitement par immunoglobulines IV ou échanges plasmatiques (55,56).

Concernant les facteurs influençant la réponse au rituximab, un traitement précoce avant la dégénérescence axonale permettrait une meilleure amélioration clinique sur le plan moteur et sensitif comme l'ont suggéré Kawagashira et al dans une étude prospective (19). La réponse au rituximab serait également associée significativement à une évolution subaiguë avec augmentation de l'ONLS d'au moins 2 points en un an et à la présence d'une faiblesse proximale des membres inférieurs au début de la maladie (57). Cependant, le taux d'anticorps anti-MAG ainsi que les données ENMG ne serait pas prédictifs de la réponse au rituximab (19,57).

Tableau VI : Récapitulatif des études portant sur l'efficacité du rituximab dans la neuropathie à anticorps anti-MAG

Auteurs	Année	Type d'étude	Nombre de patients	Résultats	Critère de jugement
Young Gi Min et al (17)	2024	Etude de cohorte sud-coréenne	11	36,4% de répondeurs	MRCSS et INCAT-DS
Aotsuka et al (3)	2024	Etude rétrospective japonaise	42	64% des répondeurs	ONLS
Benedetti et al (53)	2019	Etude de cohorte	21	20% de patients stabilisés pendant en moyenne 9,5 ans	INCAT disability scale, MRC sum score et ISS
Svahn et al (1)	2017	Etude de cohorte	92	En monothérapie : 29,3% stabilisés 31,5% améliorés	Echelle modifiée de Rankin, ONLS, ISS
Iancu et al (RIMAG follow-up) (52)	2016	Etude de cohorte	15	Pas d'amélioration	ISS
Léger et al (RIMAG) (20)	2013	Essai clinique randomisé en double aveugle contre placebo	26 (rituximab) vs 28 (placebo)	Pas d'amélioration	ISS
Dalakas et al (21)	2009	Essai clinique randomisé en double aveugle contre placebo	13 (rituximab) vs 13 (placebo)	Pas d'amélioration	INCAT-DS
Benedetti et al (18)	2008	Etude de cohorte prospective	10	100% de répondeurs à 12 mois Maintien ou amélioration clinique à 24 mois chez 8 patients Maintien à 36 mois chez 6 patients	MRCSS, INCAT-DS et ISS

6.2.10. Obitunuzumab

Au vu des résultats globalement favorables du rituximab, nous pouvons nous interroger sur l'efficacité d'autres anticorps anti-CD20. Rakocevic et al ont testé l'obinutuzumab chez deux patients réfractaires au rituximab mais n'ont pas retrouvé d'efficacité sur le plan clinique. Ils notaient toutefois une normalisation du taux d'IgM et du taux d'anticorps anti-MAG avant une ré-ascension de ce dernier à 1 an chez un des patients (58). Briani et al ont rapporté quant à eux une amélioration clinique chez deux patients traités par une association d'obinutuzumab et de chlorambucil. Il est à noter que ces deux patients présentaient de façon concomitante une leucémie lymphocytaire chronique, pathologie dans laquelle l'obinutuzumab a montré son efficacité sur le plan hématologique. Néanmoins, les résultats de cette étude sont à tempérer car l'un des patients a présenté dans les suites du traitement une pneumonie ayant abouti au décès (59). Cette toxicité de l'obinutuzumab est également rapportée dans l'étude de Castellani et al que ce soit en association avec le chlorambucil ou le venetoclax notamment chez des patients âgés (60).

6.2.11. Inhibiteurs de la tyrosine kinase Bruton

Plus récemment, la découverte du profil mutationnel de MYD88 et de CXCR4 dans les paraprotéïnémies à IgM a ouvert la voie à des nouvelles thérapeutiques : les inhibiteurs de tyrosine kinase Bruton (IBK). Cette dernière est activée en lien avec une mutation oncogène de MYD88. L'ibrutinib, un IBK oral, a ainsi été étudié chez les patients atteints de maladie de Waldenström réfractaires à d'autres lignes thérapeutiques et notamment au rituximab. Treon et al ont suggéré en 2015 une efficacité potentielle sur les neuropathies associées aux Waldenström. En effet, chez 9 patients ayant une maladie de Waldenström traités par ibrutinib en raison d'une neuropathie, il a été retrouvé une réponse hématologique mais également une amélioration subjective des symptômes de la neuropathie chez 5 d'entre eux et une stabilisation chez 4 d'entre eux. A noter que 3 de ces patients présentaient des anticorps anti-MAG (61). Au vu de ces résultats, il semblait pertinent d'étudier l'efficacité de l'ibrutinib plus précisément chez les patients atteints d'une neuropathie à anticorps anti-MAG associée à une mutation MYD88. Ainsi, Castellani et al ont publié en 2020 et 2023 les résultats prometteurs d'études prospectives de 6 patients atteints d'une maladie de Waldenström et d'une

neuropathie à anticorps anti-MAG, résistants pour 4 d'entre eux à plusieurs thérapeutiques dont le rituximab, qui ont finalement été traités par ibrutinib. Il a été constaté une amélioration subjective notamment sensitive rapportée par les patients ainsi qu'une amélioration objective sur des échelles cliniques telles que l'INCAT disability score, l'ISS, le MRC sum score ou encore la mICARS (60, 62).

Deux études de cas ont rapporté une efficacité du tirabrutinib, un inhibiteur de tyrosine kinase de seconde génération. L'un des patients chez qui la neuropathie était associée à une MGUS présentait de multiples exacerbations avec une impossibilité de marcher seul. La plasmaphérèse ne procurait qu'une efficacité temporaire ne prévenant pas les rechutes et le rituximab n'avait pas montré d'amélioration significative. Après tirabrutinib, il a été observé une amélioration fonctionnelle majeure avec possibilité de marcher sans aide perdurant à 11 mois de l'initiation du traitement. L'autre patient avait une neuropathie associée à une maladie de Waldenström responsable d'une ataxie qui a été résolutive après traitement par tirabrutinib, utilisé en deuxième ligne après échec des immunoglobulines IV et contre-indication aux immunosuppresseurs du fait d'une infection pulmonaire à mycobactérie. A noter que le profil mutationnel des patients n'était pas rapporté (63).

Il a également été décrit le cas d'un patient atteint d'une neuropathie à anticorps anti-MAG associé à une maladie de Waldenström cette fois-ci non mutée MYD88 qui a été traité par zanubritinib, un autre inhibiteur de tyrosine kinase, qui rapportait une amélioration subjective de ses symptômes douloureux. Le patient avait été auparavant traité par rituximab sans qu'il ait été constaté d'amélioration de ses symptômes (64).

Les auteurs de ces différentes études envisageaient plutôt les inhibiteurs de la tyrosine kinase Bruton comme des traitements de seconde ligne après le rituximab en cas de neuropathie réfractaire et en fonction du profil mutationnel.

6.2.12. Venetoclax

Briani et al se sont intéressés à la combinaison du rituximab au venetoclax, un inhibiteur de BCL2 (B-cell lymphoma 2), une protéine antiapoptotique surexprimée dans les lymphoproliférations B et notamment dans la leucémie lymphoïde chronique. Ils ont rapporté une amélioration clinique, en particulier sur l'INCAT, ainsi qu'une amélioration des paramètres électrophysiologiques et biologiques,

avec diminution du taux d'IgM et du taux d'anticorps anti-MAG chez une patiente présentant une neuropathie à anticorps anti-MAG associée à une leucémie lymphoïde chronique (65).

Castellani et al ont rapporté quant à eux l'efficacité du venetoclax en monothérapie chez un patient ayant une MGUS et non une leucémie lymphoïde chronique. Cependant, nous rappelons le cas d'un patient évoqué plus haut ayant reçu une association de venetoclax et d'obinituzumab décédé dans les suites d'une infection pulmonaire (60).

7. Synthèse et question posée

Au total, du fait de l'absence de traitement ayant formellement prouvé son efficacité, le traitement des neuropathies anti-MAG reste à ce jour sujet à débat. Bien que les essais cliniques réalisés soient négatifs, le rituximab est l'un des traitements les plus utilisés, administré à plus de 65% des patients dans la cohorte de Svahn et al. Jusqu'à présent, les études publiées sur le rituximab dans les neuropathies à anticorps anti-MAG évaluaient son efficacité sur des scores cliniques ou fonctionnels. Cependant, ces scores sont parfois subjectifs notamment quand il s'agit d'échelles évaluant l'évolution de la sensibilité ou peu adaptés à l'évolution lente de cette maladie et aux symptômes douloureux et ataxiques difficilement cotables. Nous nous sommes donc intéressés à la possibilité d'évaluer l'évolution des patients traités par rituximab en se basant sur les paramètres électroneuromyographiques. En effet, nous avons pu voir que ces derniers sont corrélés à la clinique. Ils pourraient donc permettre une évaluation plus facilement mesurable de l'efficacité du rituximab du fait de leur caractère numérique.

La thèse du Dr Christopher Nunes Gomes présentée en 2020, déjà réalisée dans cet objectif, avait échoué à montrer une efficacité du rituximab sur les critères cliniques et électroneuromyographiques à 6 et 12 mois. Cependant, l'étude des trajectoires à long terme montrait une diminution de la latence distale motrice, une augmentation de la vitesse de conduction motrice et de l'amplitude motrice du nerf ulnaire sur le long terme chez les patients traités par rituximab. Au vu de ces résultats prometteurs, nous avons souhaité inclure un plus grand nombre de patients afin d'augmenter la puissance de ces résultats.

Nous avons donc recueilli les données d'une cohorte de patients atteints d'une neuropathie à anticorps anti-MAG suivis au CHU d'Angers entre 2008 et 2024. Notre objectif était d'étudier la réponse au rituximab de ces patients principalement d'un point de vue électroneuromyographique. Dans ce but, nous avons évalué l'évolution des paramètres électroneuromyographiques sur le long terme après traitement par rituximab.

RITUXIMAB IN ANTI-MAG NEUROPATHY: SUSTAINED ELECTROPHYSIOLOGICAL IMPROVEMENT OVER A 5-YEAR FOLLOW-UP

Auteurs

**C. CROSNIER*¹ ; C. NUNES GOMES*^{2,3} ; J. RIOU⁴ ; J. GOUJU⁵ ; F.
LETOURNEL⁵ ; J. CASSEREAU^{1,6,7}**

[1] Service de neurologie, CHU d'Angers

[2] Service des Maladies du sang, CHU d'Angers

[3] Onco-hématologie, CH de Cholet

[4] Unité Biostatistique et Méthodologie, CHU d'Angers

[5] Neurobiologie-Neuropathologie, CHU d'Angers

[6] Centre de Référence des Maladies Neuromusculaires AOC

[7] MITOVASC UMR CNRS 6015-INSERM U1083, Equipe Mitolab, Université d'Angers

ABSTRACT

INTRODUCTION: Anti-myelin-associated glycoprotein (anti-MAG) neuropathy is a chronic demyelinating polyneuropathy associated with IgM monoclonal gammopathy. The efficacy of rituximab treatment remains controversial and has not been clearly demonstrated in randomised trials. We therefore decided to evaluate rituximab's efficacy by following electrophysiological outcomes rather than clinical ones, as previous studies using the latter have failed to demonstrate significant improvement.

MATERIAL AND METHODS: We retrospectively included patients diagnosed with anti-MAG neuropathy at Angers University Hospital between 2008 and 2023 who had a high anti-MAG antibody titer ($> 10\,000$ BTU). Patients were divided into a rituximab-treated group and an untreated group. Electrophysiological, clinical and biological data were collected and analysed longitudinally over a five-year follow-up period.

RESULTS: A total of 92 patients were included (57 in the rituximab group, 35 in the untreated group), predominantly male (64%) with a mean age of 67 years. At diagnosis, most of them presented with sensory neuropathy with ataxia (71%) and pain (52%), while motor deficits were less frequent (10%). Rituximab-treated patients showed significant improvements in motor conduction velocities and distal latencies of the median and ulnar nerves, as well as in the radial nerve sensory amplitudes. Improvements in the lower limbs were less consistent, likely due to missing data. While the INCAT lower limb score did not change significantly, patients reported significant stability or improvement during the first year after treatment and more than 70% patients stayed stabilised or improved during the 5-year follow-up period.

CONCLUSION: Rituximab appears to be associated with long-lasting improvements in electrophysiological parameters, particularly in the upper limbs. Electroneuromyography would therefore be a useful tool in routine practice, but also in future prospective studies to evaluate the efficacy of rituximab in anti-MAG antibody neuropathy.

Introduction

Anti-MAG neuropathy is a rare disease that predominantly affects men in their sixties. It is associated with an IgM monoclonal gammopathy, which is typically a benign monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) but which can also be malignant such as Waldenström disease (1). The physiopathology of this neuropathy has been well documented with the identification of the anti-MAG antibody (2,3) responsible for a characteristic demyelination pattern in peripheral nerves (4,5).

Clinically, patients present with a symmetrical polyneuropathy that predominantly affects the sensory nerves. However, a motor deficit that usually affects the distal part of the lower limbs can occur at a later stage. This neuropathy evolves chronically and can lead to significant disability in up to 25% of cases. Ataxia is most often at the forefront, with more than 80% of patients being affected (1). A vast majority of patients report painful symptoms. Tremor in the upper limbs can also be observed (6). Electrophysiological studies reveal symmetric distal demyelination, with slowed motor velocities and prolonged distal latencies. Axonal loss is also observed with reduced sensory nerve amplitudes, especially in the lower limbs (7).

Patients may only require symptomatic treatment, but when daily activities are affected, a specific treatment is sometimes considered (8). In such cases, the management of the anti-MAG neuropathy remains controversial. Several immunosuppressors have been studied, but no clinical trial has established their efficacy. Currently, rituximab, a chimeric monoclonal anti-CD20 antibody, is one of the most widely used therapies for this disease, despite two prospective randomised clinical trials failing to prove its efficacy (9,10). The latter has been suggested, however, in the secondary outcomes of these trials, in the 2016 Cochrane meta-analysis of these trials (11), and in prospective and retrospective studies (1,12,13,14). Although the primary endpoints used to evaluate the efficacy of rituximab have always been clinical, the relevance of our scales may be questioned. Indeed, in this slowly progressing disease, global scores may not reflect more subtle improvements. Furthermore, the sensory symptoms that predominate in this disease are subjective making them susceptible to bias and difficult to quantify.

In the light of the limitations of clinical endpoints, we chose to focus on electrophysiologic parameters. Indeed, it has been demonstrated that nerve studies are correlated with clinical symptoms, and that improvement in the former is associated with improvement in the latter (14,15). Consequently, we decided to retrospectively evaluate the efficacy of rituximab based on the evolution of electrophysiological parameters.

Material and methods

Population

We retrospectively collected clinical, biological and electrophysiological data on patients with an anti-MAG antibody titer of more than 10 000 Bühlmann titer units (BTU) between January 2008 and December 2023. All assays were performed at the Angers University Hospital's neurobiology department using Bühlmann anti-MAG antibodies ELISA. Patients were included if they had a diagnosis of anti-MAG neuropathy based on clinical and electrophysiological data. Patients were excluded if they had their neurological follow-up outside Angers, if data were missing (particularly if they did not have reference electrophysiological data before treatment) or if their follow-up was unavailable.

Ethical considerations

This study was approved by the Bioethical Committee of Angers University Hospital (n°2025-007).

Data collected

We collected clinical data at diagnosis and during follow-up. We assessed patients' age at onset and the delay between the appearance of symptoms and diagnosis. Unfortunately, the ONLS score was unavailable for the vast majority of patients. Furthermore, we could not calculate the full INCAT score due to missing data concerning the upper limbs. Therefore, we decided to focus on the INCAT score for the lower limbs. We established whether patients complained of pain or presented with ataxia during clinical examination. We also graded vibration sensitivity, as assessed using a tuning fork, and epicritic sensitivity.

Biological data concerning the anti-MAG antibody titer, the IgM level, and bone marrow invasion were collected in order to characterize the monoclonal gammopathy more accurately. The nature of the haematological disease was also determined.

Electrophysiological data concerning the median, ulnar and fibular motor nerves, as well as the radial sensory nerves, were collected at diagnosis, immediately prior to treatment if applicable, and during follow-up. We considered the electroneuromyogram standards used in the Angers University Hospital laboratory. The terminal latency index was unavailable.

Finally, we inventoried the treatments used allowing us to divide the patients into three groups: those who received rituximab, those who did not receive any treatment and those who received treatments other than rituximab.

End points

The primary endpoint was the change in motor and sensory nerve conduction in patients who received rituximab during the follow-up period, compared to the baseline. We used the results of the most recent electrophysiological studies just before treatment as the baseline. We chose to follow patients for up to five years after rituximab treatment. We examined three motor nerves: the median nerve, the ulnar nerve and the fibular nerve. For each of these nerves, we examined conduction velocities, distal latencies and distal amplitudes. Data for the sensory nerves was scarce, and we were only able to examine the distal amplitude of the radial nerve.

We also studied the evolution of the INCAT score in the lower limbs and the patient's perception of their own evolution. For the latter, we noted whether patients reported an aggravation, improvement or stability of their clinical state. We also observed the evolution of the IgM level.

The correlation between patient's subjective perception of their clinical state and electrophysiological parameters was searched for in a second phase, an electrophysiological deterioration of more than 10% being retained.

Statistical analysis

Descriptive statistics were reported as the mean $\pm$ standard deviation, the median [interquartile range], or the number (percentage), as appropriate. Depending on variable type and distribution,

univariate comparisons were performed using a Student's t test, a Mann-Whitney U-test, or a Fisher's exact test. A p-value of less than 0.05 was considered statistically significant. Longitudinal changes in biomarkers were analysed using linear mixed-effects models fitted with the lme4 package, including a quadratic fixed effect for time and a random intercept. An unstructured covariance matrix was specified, and the global effect of time was assessed using a likelihood ratio test. Model assumptions were verified. Given the exploratory nature of the study, no adjustment was made for multiple comparisons, and no imputation was performed for missing data. All statistical analyses were performed using R software, version 4.4.1 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

Results

Patients' characteristics at diagnosis

Between 2008 and 2023, we selected 145 with an anti-MAG titer greater than 10 000 BTU who had been diagnosed with anti-MAG neuropathy (**Figure 1**). Eighteen patients were excluded because their neurological follow-up was conducted outside Angers, and 26 were excluded due to missing data. This left us with 57 patients who had received rituximab, 35 patients who did not receive any treatment and 9 patients who received a different treatment than rituximab. The latter group was excluded as it comprised too few patients for comparison. Moreover, the treatments they had received were heterogeneous and there are no trials in the literature proving their efficacy. In total, our study included 92 patients.

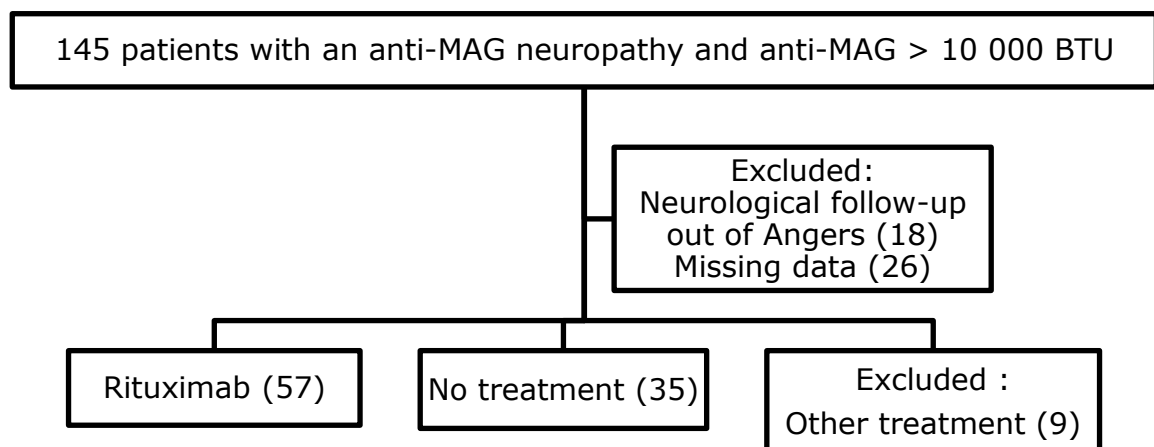


Figure 1: Schematic design of the trial

Clinical features

Clinical features are shown in **table I**. Most of our patients were male (64%) with an average age of onset of 67 years old. There were no significant differences in these features between the rituximab group and the no treatment group. The majority of patients (66%) experienced walking difficulties at diagnosis with 10% already requiring a walking aid. Patients in the rituximab group had significantly more difficulty walking at diagnosis ($p = 0.009$). The overall clinical presentation was a multimodal sensory impairment, with static ataxia affecting 71% of patients, pallesthesia impairment affecting 72%, pain affecting 52% and epicritic sensory loss affecting 57%. A motor deficit was observed in only 10% of patients, primarily affecting the distal lower limbs. The INCAT score for the lower limbs was significantly higher in the rituximab group ($p=0.009$). Likewise, static ataxia and pain were significantly more prevalent in the rituximab group. Difficulty walking, static ataxia and pain seem to be the symptoms that prompted treatment initiation.

Table I: Clinical features at diagnosis

Characteristic	Total (n=92)	Rituximab (n=57)	No treatment (n=35)	P value
Sex				> 0,9
Male	59 (64%)	37 (65%)	22 (63%)	
Female	33 (36%)	20 (35%)	13 (37%)	
Age at onset (years)	67 (9)	68 (8)	64 (9)	0.089
Delay to diagnosis (years)	2.22 (3.77)	1.65 (3.29)	3.14 (4.33)	0.085
INCAT lower limbs				0.009*
0 (normal walk)	22 (24%)	8 (14%)	14 (42%)	
1 (impaired walk)	59 (66%)	43 (75%)	16 (48%)	
2 (unilateral aid to walk)	9 (10%)	6 (11%)	3 (9.1%)	
NA	2	0	2	
Motor deficit	8 (10%)	7 (14%)	1 (3%)	0.2
NA	13	7	6	
Static ataxia	64 (71%)	44 (80%)	20 (57%)	0.031*
NA	2	2	0	
Pain	47 (52%)	35 (63%)	12 (35%)	0.017*
NA	2	1	1	
Epicritic sensory loss	52 (57%)	30 (57%)	22 (65%)	0.5
NA	40	27	13	
Pallesthesia impairment	60 (72%)	37 (70%)	23 (77%)	0.6
NA	9	4	5	

N (%); Mean (SD)

MCV: motor conduction velocity; DML: distal motor latency; NA: not available

EDX features

Electrophysiological studies, whose data are displayed in **table II**, revealed a demyelinating pattern, characterised by reduced motor conduction velocities in the median, ulnar and fibular nerves (affecting 85%, 75% and 94% of patients, respectively), as well as prolonged distal motor latencies in the same nerves (affecting 96%, 78% and 99% of patients respectively). A larger proportion of patients were affected in the fibular nerve with a mean conduction velocity of 29 m/s (normal value >42 m/s) and a mean distal motor latency of 11.6 ms (normal value <5 ms).

The amplitudes of the motor fibular nerve were diminished in 73 patients (83%) indicating an axonal loss that was predominantly distal in the lower limbs. Around 50% of patients also had diminished amplitudes of the median motor nerve and the radial sensory nerve.

The only statistically significant difference between the two groups was observed in the median distal motor amplitudes which were lower in the rituximab group.

Table II: EDX features at diagnosis

Characteristic	Total (n=92)	Rituximab (n=57)	No treatment (n=35)	P value
Median MCV (m/s)	40 (9)	40 (9)	40 (9)	> 0.9
NA	5	3	2	
Diminished (≤ 48)	74 (85%)			
Ulnar MCV (m/s)	44 (11)	44 (11)	42 (10)	0.4
NA	13	7	6	
Diminished (≤ 50)	59 (75%)			
Fibular MCV (pedal) (m/s)	29 (9)	29 (10)	28 (8)	0.6
NA	26	16	10	
Diminished (≤ 42)	62 (94%)			
Median DML (ms)	7.13 (2.57)	7.10 (2.49)	7.19 (2.74)	0.9
NA	7	5	2	
Prolonged ($\geq 3,7$)	82 (96%)			
Ulnar DML (ms)	4.34 (1.33)	4.37 (1.42)	4.28 (1.17)	0.8
NA	9	4	5	
Prolonged ($\geq 3,2$)	65 (78%)			
Fibular DML (pedal) (ms)	11.6 (6.4)	11.8 (7.1)	11.1 (5.3)	0.7
NA	19	11	8	
Prolonged (≥ 5)	72 (99%)			
Median distal motor amplitude (mV)	6.5 (3.5)	5.9 (3.1)	7.6 (3.9)	0.040*
NA	5	3	2	
Diminished (≤ 6)	44 (51%)			
Ulnar distal motor amplitude (mV)	8.1 (3.4)	6.6 (3.4)	7.7 (3.6)	0.2
NA	14	7	7	
Diminished (≤ 6)	24 (31%)			
Fibular distal motor amplitude (mV)	1.4 (1.73)	1.42 (1.68)	1.37 (1.85)	>0.9
NA	4	2	2	
Diminished (≤ 3)	73 (83%)			
Radial distal sensory amplitude	10 (7)	9 (7)	10 (8)	0.6
NA	25	19	6	
Diminished (≤ 15)	32 (48%)			

N(%); Mean (SD)

MCV: motor conduction velocity; DML: distal motor latency; NA: not available

Biological and haematological features

Biological and haematological features at diagnosis are shown in **table III**. No significant difference in anti-MAG titers was observed between the two groups, but IgM levels were significantly higher in the rituximab group ($p = 0.027$). In most cases (78%), the IgM light chain was kappa with no significant difference between the two groups. The haematological disease associated with the anti-MAG neuropathy was mostly benign (74%), typically presenting as Waldenström disease in malignant cases (21%). Only four patients had another haematological disease. An analysis of the bone marrow was only performed on 21 patients, showing invasion in 38% of cases.

Table III: Biological and haematological features at diagnosis

Characteristic	Total (n=92)	Rituximab (n=57)	No treatment (n=35)	P value
Anti-MAG titer (BTU)	47,187 (22,306)	48,877 (22,845)	44,435 (21,436)	0.3
IgM level at diagnosis (g/l)	5 (7.1)	5.9 (8.3)	3.2 (2.7)	0.027*
NA	10	2	8	
Light chain				0.7
Kappa	68 (78%)	42 (78%)	26 (79%)	
Lambda	14 (16%)	8 (15%)	6 (18%)	
Both	5 (6%)	4 (7%)	1 (3%)	
NA	5	3	2	
Haematological disease				0.05
MGUS	64 (74%)	37 (65%)	27 (93%)	
Waldenström	18 (21%)	17 (30%)	1 (3%)	
Other	4 (5%)	3 (5%)	1 (3%)	
NA	6	0	6	
Bone marrow involvement	21 (38%)	20 (61%)	1 (33%)	0.6
NA	56	24	32	

N (%); Mean (SD)

NA: not available

Treatment characteristics

There was a mean delay of 4.2 years between the apparition of symptoms and treatment by rituximab. 30% of the rituximab group's patients had received another treatment before receiving rituximab. Most of these patients had received cyclophosphamide; some had received intravenous immunoglobulins, and one had received chlorambucil. Rituximab was used as a last resort due to failure of previous treatments.

Rituximab was administered alone in 18% of cases. The majority of patients received rituximab alongside another treatment depending on the associated haematological disease: oral cyclophosphamide in 54% of cases, chlorambucil in 10.5% of cases, intravenous cyclophosphamide and dexamethasone in 14% of cases, and cyclophosphamide, doxorubicine and vincristine plus methylprednisolone in 1.8% of cases. Bendamustine was used in 1.8% of cases.

Treatment characteristics are shown in **table IV**.

Table IV: Treatment characteristics in the rituximab group

Treatment characteristics	Rituximab group (n=57)
Treatments received before rituximab	
0	40 (70%)
1	15 (26%)
2	2 (3,5%)
Cyclophosphamide	14 (25%)
Intravenous immunoglobulins	4 (7%)
Chlorambucil	1 (1.8%)
Treatments associated with rituximab	
None	10 (18%)
Cyclophosphamide	31 (54%)
Chlorambucil	6 (10.5%)
Cyclophosphamide + dexamethasone	8 (14%)
Cyclophosphamide + methylprednisolone + doxorubicine + vincristine	1 (1.8%)
Bendamustine	1 (1.8%)

N (%)

Treatment outcomes

We decided not to use the no-treatment group for comparison, as these patients were generally less severely affected by the disease and were therefore not truly comparable to the rituximab group. They were only considered as a visual reference.

For the median motor nerve, we observed a significant increase in nerve conduction velocity ($p = 0.02023$) (**Figure 2A**) and a significant decrease in distal motor latency ($p = 0.00171$) (**Figure 2B**) from baseline in patients who received rituximab. However, we were unable to demonstrate an evolution of the distal motor amplitude over time ($p = 0.7463$) (**Figure 2C**). Similar results were obtained for the ulnar motor nerve with a significant increase in nerve conduction velocity ($p < 0.0001$) (**Figure 3A**) and a significant decrease in distal motor latency ($p < 0.0001$) (**Figure 3B**). However, the distal motor amplitude decreased significantly over time ($p = 0.02339$) (**Figure 3C**). It is interesting to note that the trajectories of motor conduction velocities and distal latencies in the median and ulnar nerves of both groups intersect over time.

We were unable to demonstrate an evolution of nerve conduction velocity for the fibular nerve, whether recorded on the pedal muscle ($p = 0.5402$) (**Figure 4A**) or the anterior tibial muscle ($p = 0.4866$) (**Figure 5A**) although there seems to be a tendency for it to increase over time. Similarly, we could not demonstrate an evolution of distal motor latency ($p = 0.3662$) over time when recorded on the pedal nerve (**Figure 4B**) although there was a tendency for it to decrease. However, there was a significant decrease in distal motor latency over time when recorded on the anterior tibial muscle ($p = 0.00016$) (**Figure 5B**). Similarly, we could not demonstrate an evolution of distal motor amplitude over time when recorded on the anterior tibial muscle ($p = 0.3207$) (**Figure 5C**) but there was a significant increase over time when recorded on the pedal muscle ($p = 0.0055$) (**Figure 4C**).

In terms of sensory nerve conduction, we observed a significant increase in distal amplitude of the radial sensory nerve over time ($p < 0.00001$) (**Figure 6**).

In the no treatment group, we observed a general tendency for trajectories to deteriorate or to stagnate.

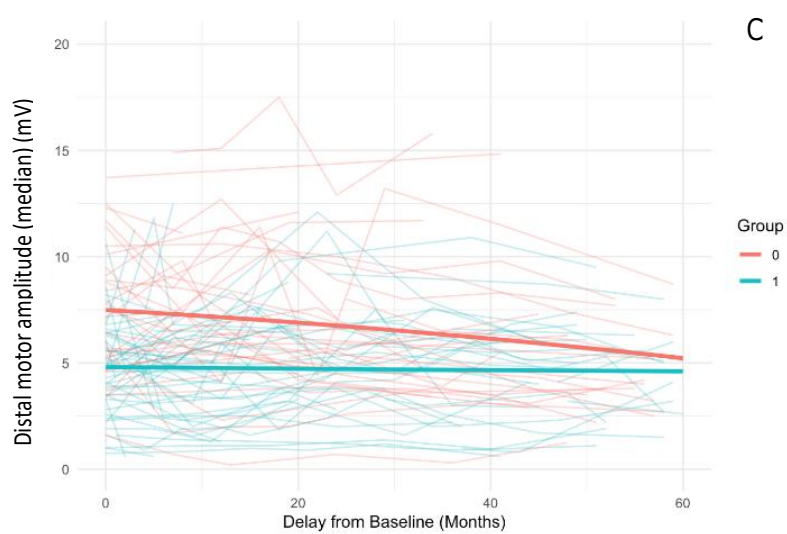
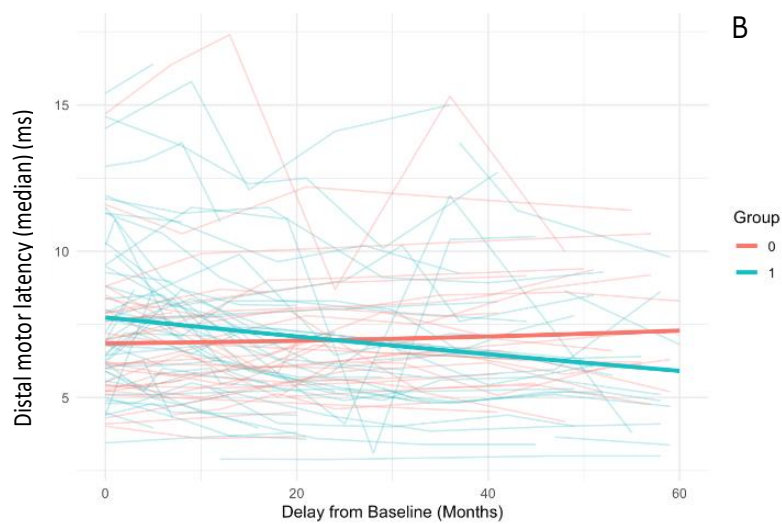
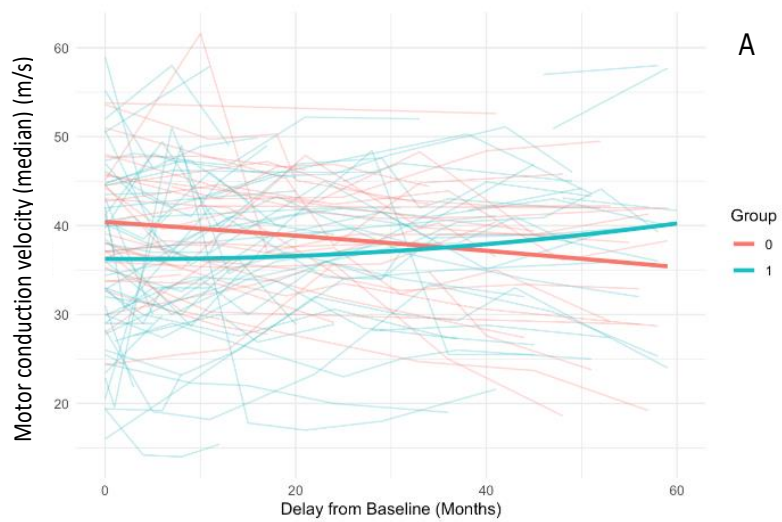


Figure 2: Motor conduction velocity (A), distal motor latency (B) and distal motor amplitude (C) of the median nerve over time in the rituximab group (group 1) and the no treatment group (group 0)

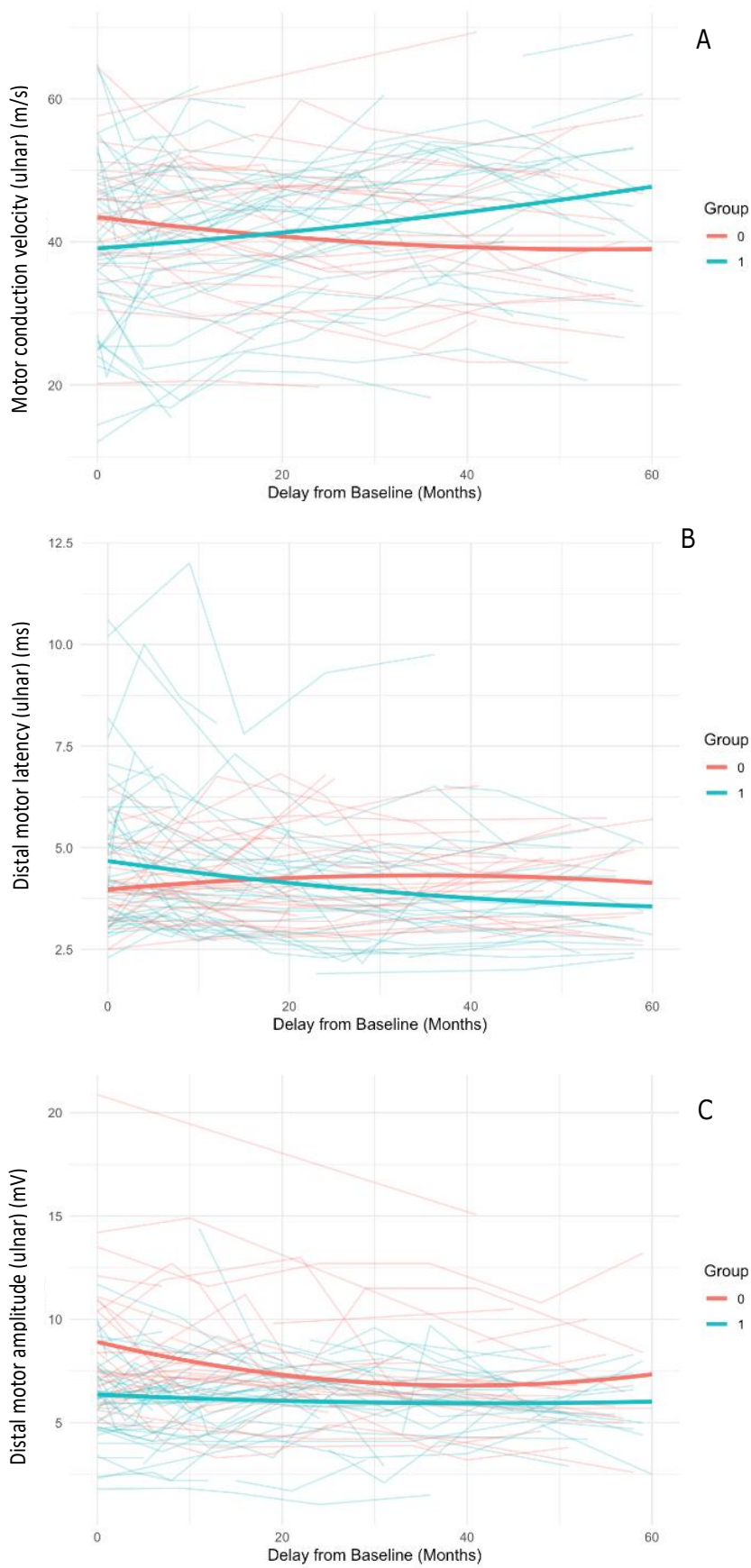


Figure 3: Motor conduction velocity (A), distal motor latency (B) and distal motor amplitude (C) of the ulnar nerve over time in the rituximab group (group 1) and the no treatment group (group 0)

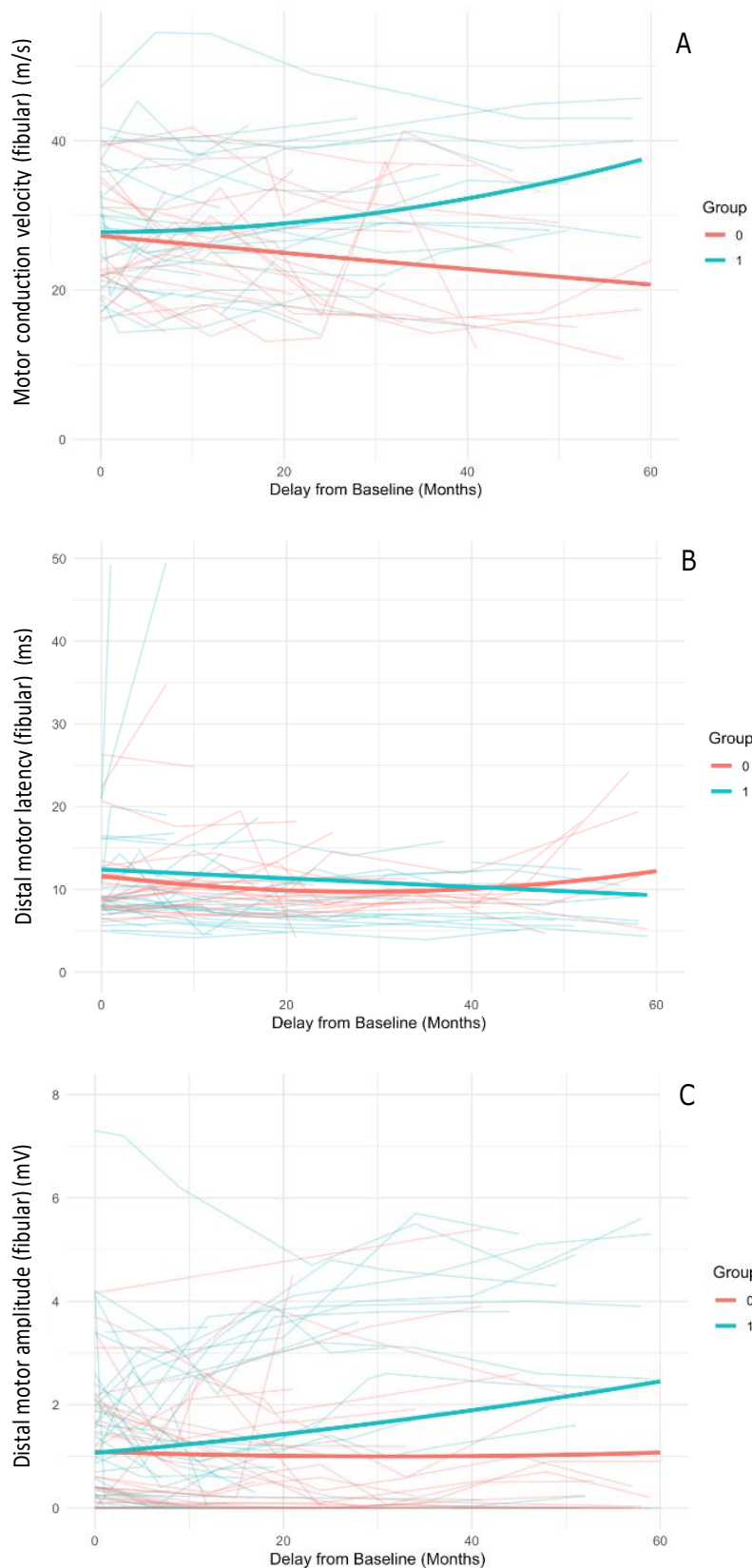


Figure 4: Motor conduction velocity (A), distal motor latency (B) and distal motor amplitude (C) of the fibular nerve recorded on the pedal muscle over time in the rituximab group (group 1) and the no treatment group (group 0)

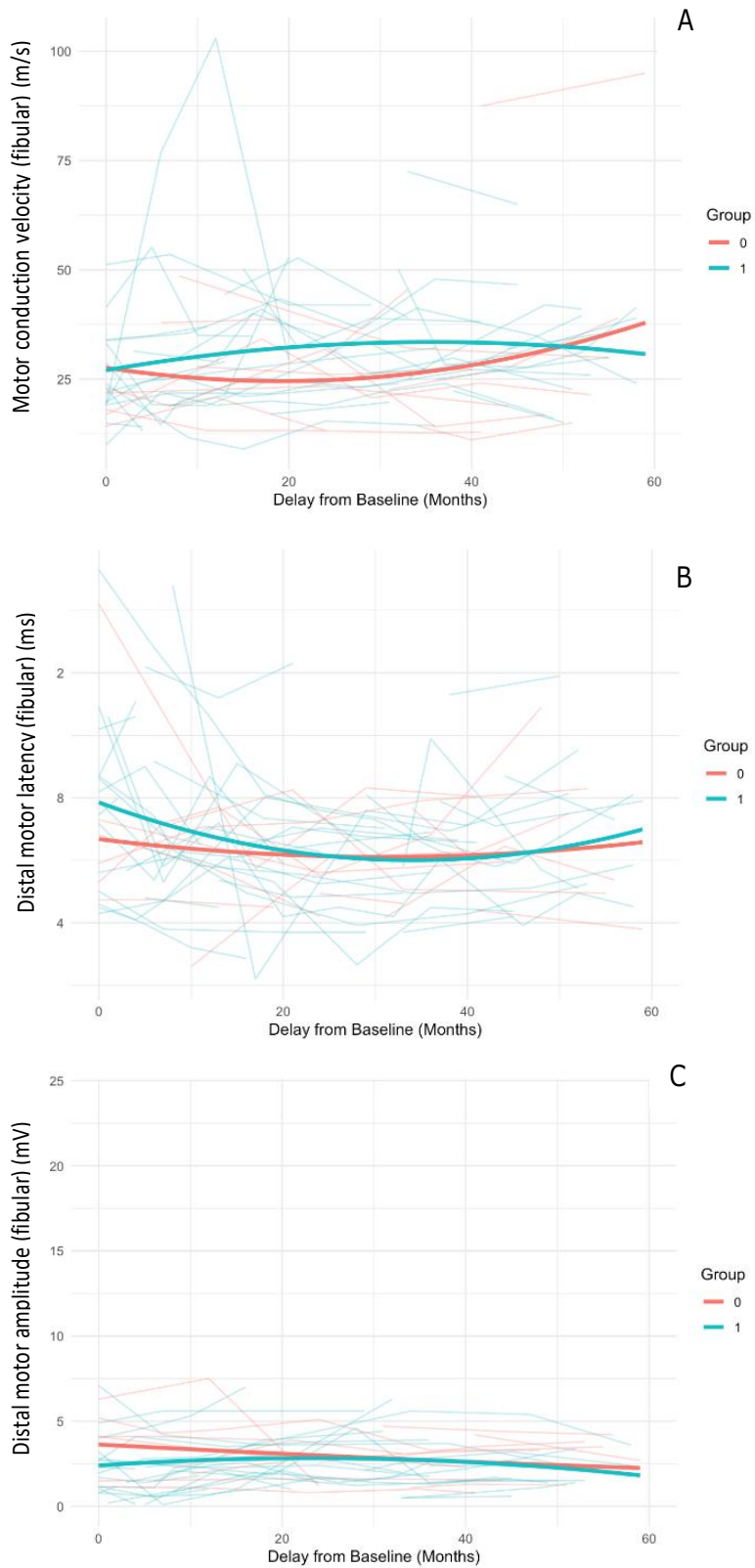


Figure 5: Motor conduction velocity (A), distal motor latency (B) and distal motor amplitude (C) of the fibular nerve recorded on the anterior tibial muscle over time in the rituximab group (group 1) and the no treatment group (group 0)

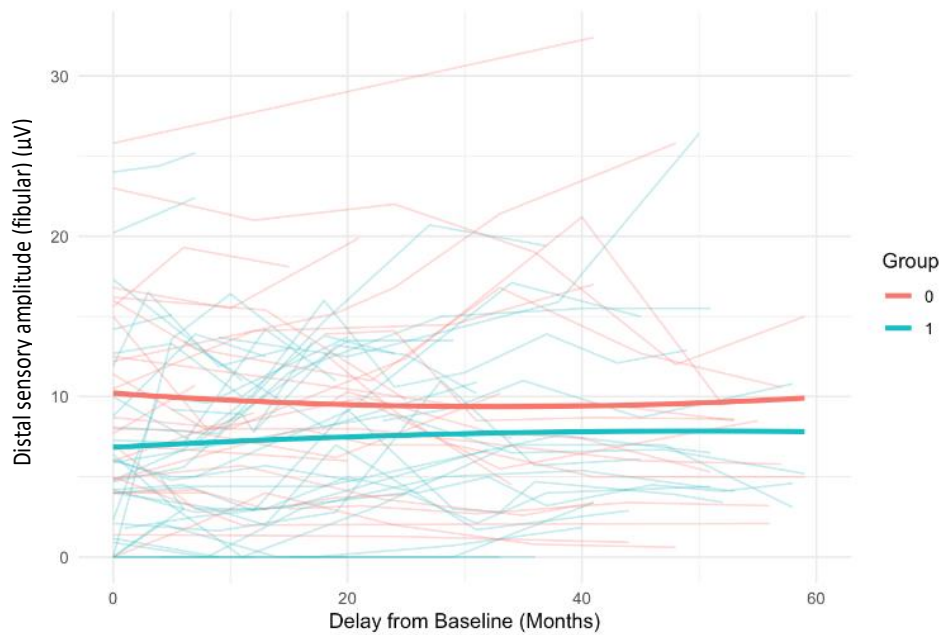


Figure 6: Distal amplitude of the radial sensory nerve over time in the rituximab group (group 1) and the no treatment group (group 0)

We also looked at the evolution of clinical parameters. We failed to show an evolution of the INCAT score on the lower limbs over time ($p = 0.2076$) (**Figure 7**).

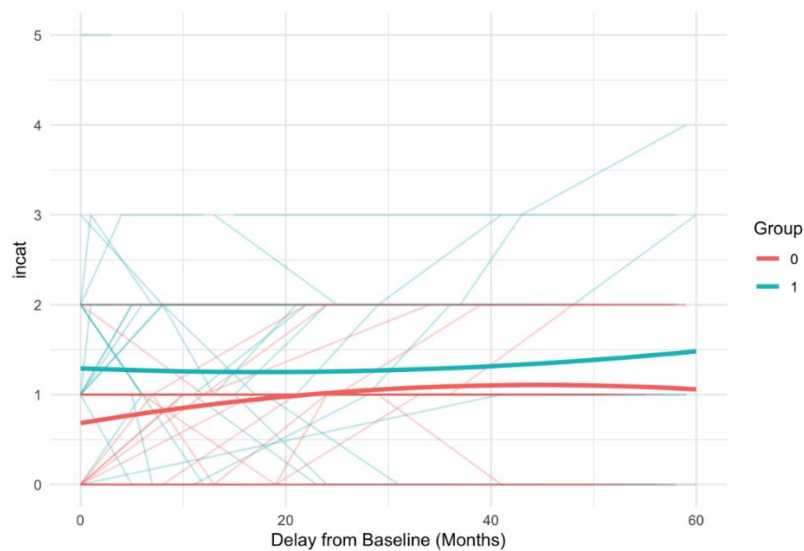


Figure 7: Evolution of the INCAT score in the lower limbs over time in the rituximab group (group 1) and the no treatment group (group 0)

However, patients report a significant stability or improvement of their clinical state in the first year. The proportion of patients stabilised or improved tends to decrease after one year but stays above 70% during the 5-year period after treatment (**Figure 8**).

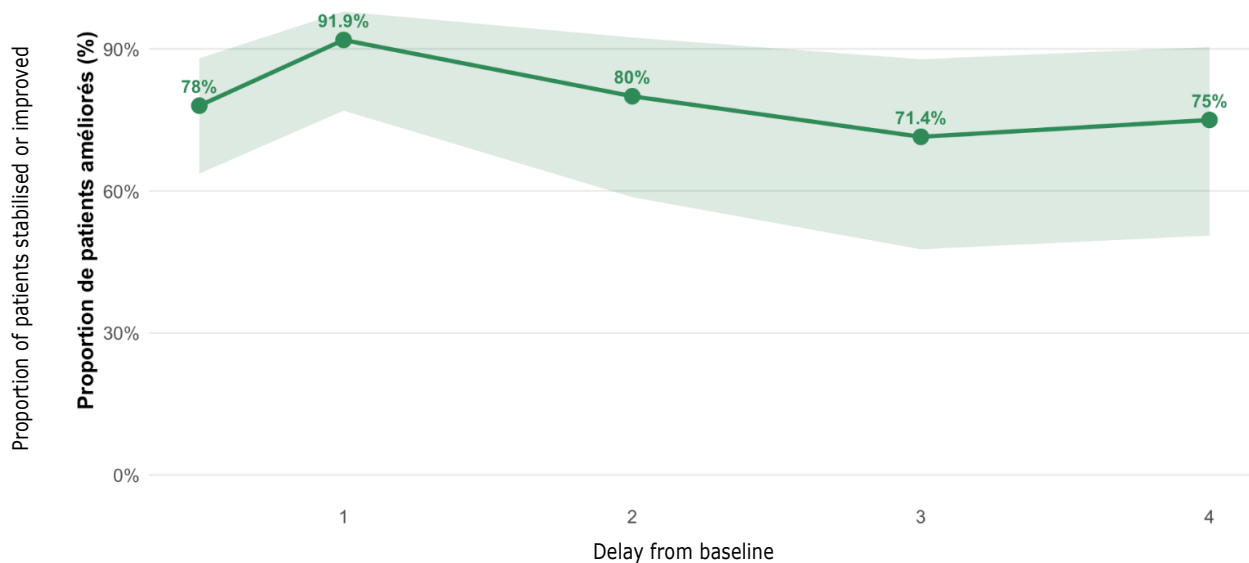


Figure 8: Proportion of patients who report stabilisation or improvement over time after rituximab treatment with a 95% confidence interval

We established a correlation between the distal motor latency of the ulnar nerve and what patients reported of their clinical state ($p=0.028$). The same correlation was not statistically verified for the ulnar motor conduction velocity ($p=0.074$) nor for the median motor conduction velocity ($p=0.4$) and distal motor latency ($p=0.8$).

Finally, we observed the evolution of the monoclonal M immunoglobulin which decreased in the first two years after treatment before increasing again (**Figure 9**).

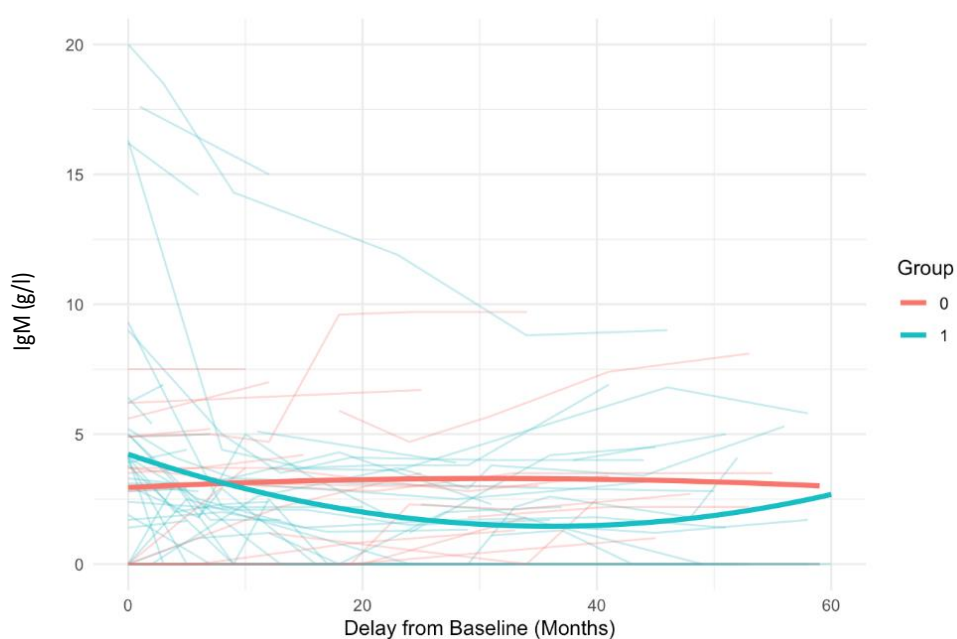


Figure 9: Evolution of the immunoglobulin M over time

Discussion

Our sample of 92 patients is predominantly male (64%) with an average age of 67. Most patients present with predominantly sensory neuropathy, accompanied by significant ataxia and painful symptoms. We observed a motor deficit in a minority of cases. These findings are consistent with those reported by Svahn et al in their retrospective study, which also identified a predominantly male population with a mean age in the sixties. 83.5% of patients had a sensory ataxic distal polyneuropathy, while only 26% presented with progressive distal motor deficit (1).

As for electrodiagnostic studies, the vast majority of our patients displayed a demyelinating neuropathy, characterised by reduced motor conduction velocities and prolonged distal motor latencies. These anomalies were more severe in the fibular nerve than in the nerves of the upper limbs. This pattern is consistent with the definition of a typical anti-MAG neuropathy given by Magy et al: a symmetric demyelinating neuropathy with distally predominant demyelination. 66% of their cohort presented this typical pattern (7).

74% of our patients had MGUS. Similarly, Nobile-Orazio et al reported that 80% of patients with anti-MAG IgM had MGUS. The majority of remaining patients had Waldenström disease, as was the case in our study (16). Our population is therefore very close to what is described in literature.

To our knowledge, this study is the first study to focus on electroneuromyographic parameters to assess the effectiveness of rituximab in treating anti-MAG neuropathies. Clinical trials conducted by Dalakas et al and Léger et al both monitored clinical outcomes and failed to prove rituximab's efficacy (9,10). Dalakas et al already noted a discrepancy between INCAT and functional performance, suggesting that INCAT may not be sensitive enough to quantify small changes in anti-MAG patients. Léger et al shared these observations and emphasised the weaknesses of the INCAT score and ISS in capturing improvements in paresthesia, pain and ataxia. As sensory symptoms are difficult to evaluate due to their subjective character, we looked for more objective parameters. The correlation between clinical and electrophysiological features has previously been demonstrated, notably for motor nerves especially the median, ulnar and fibular nerves. (14,15) Plus, we assumed the continuous numerical character of electrophysiological parameters could enable us to observe smaller improvements. That's

why we studied the trajectories of electrophysiological parameters over five years on the assumption that they would be better suited to show an evolution over time.

We observed a statistically significant improvement in most electrophysiological parameters, notably an increase in motor conduction velocities and a decrease in distal motor latencies in the upper limbs. However, we could not demonstrate a significant improvement in the lower limbs, except for the distal motor latency of the fibular nerve which was recorded on the tibialis anterior muscle. This may be due to a lack of statistical power, as there was a lot of missing data. Consequently, the analysis could only be performed on a small group of patients. The motor conduction velocity of the fibular nerve, when recorded on the pedal muscle, appears to increase over time, albeit not significantly. We also observed significant increases in the amplitudes of the motor nerve action potentials of the fibular nerve recorded on the pedal muscle, as well as in the amplitudes of the sensory nerve action potentials of the radial nerve.

We examined the evolution of two clinical evaluations: one objective and one subjective. Unfortunately, due to the retrospective character of the study, clinical scores were rarely assessed, and descriptions of patients' clinical states were often incomplete. Therefore, the INCAT score for the lower limbs was the only score available to us. We failed to demonstrate improvement in the INCAT score in the lower limbs over time. However, this finding is not surprising when considered alongside what we previously discussed, and it reinforces our conviction that this score is not the best way to evaluate the efficacy of rituximab. Nevertheless, we did observe a significant positive change in the patients' reports of their medical condition whether they perceived a stability or an improvement. These results may be debatable due to their subjective nature but Léger et al used the same self-evaluation scale as us in their trial and found similar results, with more patients considering their clinical state to have improved or stabilized after rituximab treatment. (10)

Biologically, there was no difference in anti-MAG levels at diagnosis between the two groups, but rituximab patients had higher IgM levels. We were unable to observe how the anti-MAG level evolved as this analysis was rarely performed on patients. This may be due to the lack of correlation between anti-MAG levels and clinical features. (17) We did, however, follow the evolution of the IgM

level over time. The initial tendency to decrease for approximately the first two years reflects rituximab's immunosuppressive effect. Interestingly, although the IgM level tends to increase again, some electrophysiological parameters continue to improve. In contrast, the kinetics of the IgM level in the untreated group seem to remain stable.

Clearly, these results require confirmation in a prospective study that establishes a standardised clinical and electrophysiological evaluation to minimise data loss. In the meantime, however, this study highlights the value of electrophysiological studies in monitoring anti-MAG neuropathies. In this regard, the ulnar nerve appears to be of particular interest, given its correlation with the patient's perception of his or her clinical state and the fact that the median nerve may be affected by a carpal tunnel syndrome. Given the long-lasting effects of rituximab we observed over a 5-year period, our results also reinforce the belief in its positive long-term effects which had already been suggested by Benedetti et al with clinical improvements lasting an average 6 years. (13)

Conclusion

Our study shows significant improvements in the long term in motor conduction velocities, distal motor latencies and sensory nerve potential amplitudes in the nerves of the upper limbs of anti-MAG patients who received rituximab. We encountered greater difficulty in demonstrating a significant improvement in the lower limbs, which is probably due to a lack of statistical power. Despite its retrospective design, our study suggests that electrophysiological parameters could be valuable endpoints for evaluating the efficacy of rituximab in anti-MAG neuropathy. Further research is needed, but these results reinforce the findings of previous studies that have discussed the positive long-term effects of rituximab and support the value of electrophysiological studies in patients' follow-up.

Bibliography

1. Svahn J, Petiot P, Antoine JC, Vial C, Delmont E, Viala K, et al. Anti-MAG antibodies in 202 patients: clinicopathological and therapeutic features. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. mai 2018;89(5):499-505.
2. Latov N, Braun PE, Gross RB, Sherman WH, Penn AS, Chess L. Plasma cell dyscrasia and peripheral neuropathy: identification of the myelin antigens that react with human paraproteins. *Proc Natl Acad Sci U S A*. nov 1981;78(11):7139-42.
3. Braun PE, Frail DE, Latov N. Myelin-associated glycoprotein is the antigen for a monoclonal IgM in polyneuropathy. *J Neurochem*. nov 1982;39(5):1261-5.
4. Gabriel JM, Erne B, Bernasconi L, Tosi C, Probst A, Landmann L, et al. Confocal microscopic localization of anti-myelin-associated glycoprotein autoantibodies in a patient with peripheral neuropathy initially lacking a detectable IgM gammopathy. *Acta Neuropathol*. mai 1998;95(5):540-6.
5. Kawagashira Y, Koike H, Tomita M, Morozumi S, Iijima M, Nakamura T, et al. Morphological progression of myelin abnormalities in IgM-monoclonal gammopathy of undetermined significance anti-myelin-associated glycoprotein neuropathy. *J Neuropathol Exp Neurol*. nov 2010;69(11):1143-57.
6. Rajabally YA, Delmont E, Hiew FL, Aubé-Nathier AC, Grapperon AM, Cassereau J, et al. Prevalence, correlates and impact of pain and cramps in anti-MAG neuropathy: a multicentre European study. *Eur J Neurol*. janv 2018;25(1):135-41.
7. Magy L, Kaboré R, Mathis S, Lebeau P, Ghorab K, Caudie C, et al. Heterogeneity of Polyneuropathy Associated with Anti-MAG Antibodies. *J Immunol Res*. 2015;2015:450391.
8. Vallat JM, Magy L, Ciron J, Corcia P, Le Masson G, Mathis S. Therapeutic options and management of polyneuropathy associated with anti-MAG antibodies. *Expert Rev Neurother*. sept 2016;16(9):1111-9.
9. Dalakas MC, Rakocevic G, Salajegheh M, Dambrosia JM, Hahn AF, Raju R, et al. Placebo-controlled trial of rituximab in IgM anti-myelin-associated glycoprotein antibody demyelinating neuropathy. *Ann Neurol*. mars 2009;65(3):286-93.

10. Léger JM, Viala K, Nicolas G, Créange A, Vallat JM, Pouget J, et al. Placebo-controlled trial of rituximab in IgM anti-myelin-associated glycoprotein neuropathy. *Neurology*. 11 juin 2013;80(24):2217-25.
11. Lunn MP, Nobile-Orazio E. Immunotherapy for IgM anti-myelin-associated glycoprotein paraprotein-associated peripheral neuropathies. *Cochrane Database Syst Rev*. 4 oct 2016;10(10):CD002827.
12. Aotsuka Y, Misawa S, Suichi T, Shibuya K, Nakamura K, Kano H, et al. Prevalence and clinical profiles of anti-myelin-associated glycoprotein neuropathy in Japan: A nationwide survey study of 133 patients. *Eur J Neurol*. mai 2024;31(5):e16249.
13. Benedetti L, Garnero M, Demichelis C, Grandis M, Briani C, Beltramini S, et al. Outcomes after single-cycle rituximab monotherapy in patients with anti-MAG polyneuropathy: A bi-center experience with an average follow-up of 11 years. *J Neuroimmunol*. 15 déc 2019;337:577081.
14. Min YG, Han HJ, Shin HY, Baek JG, Kim JS, Park KS, et al. Therapeutic Outcomes and Electrophysiological Biomarkers in Anti-Myelin-Associated Glycoprotein Neuropathy: A Multicenter Cohort Study in South Korea. *J Clin Neurol*. janv 2024;20(1):50-8.
15. Gesquière-Dando A, Delmont E, Launay M, Boucraut J, Attarian S. Are electrophysiological features related to disability in patients with anti-MAG neuropathy? *Neurophysiol Clin*. févr 2017;47(1):75-81.
16. Nobile-Orazio E. Neuropathy and monoclonal gammopathy. *Handb Clin Neurol*. 2013;115:443-59.
17. Matà S, Ambrosini S, Saccomanno D, Biagioli T, Carpo M, Amantini A, et al. Anti-MAG IgM: differences in antibody tests and correlation with clinical findings. *Neurol Sci*. févr 2020;41(2):365-72.

DISCUSSION ET CONCLUSION

Cette étude fait suite au travail mené par le Dr Christopher NUNES GOMES qui avait déjà pour objectif d'évaluer l'efficacité du rituximab en se basant sur l'évolution des paramètres électroneuromyographiques, les essais cliniques basés sur des scores cliniques n'étant pas concluants (20,21). Il n'avait pu être démontré une amélioration significative de ces paramètres à 6 et 12 mois après. Néanmoins, il avait été retrouvé une amélioration significative des trajectoires de la latence distale motrice, de la vitesse de conduction motrice et de l'amplitude du nerf ulnaire ainsi que de l'amplitude du nerf médian sur le long terme. Ces données avaient été obtenues pour un groupe de 27 patients suivis entre 2008 et 2018 comparativement à un groupe de patients ayant reçu d'autres thérapies. Notre objectif dans cette étude était de poursuivre ce travail en rassemblant un plus grand nombre de patients afin d'obtenir une plus grande puissance statistique.

La population de notre étude, constituée de 92 patients dont 64% d'hommes d'âge moyen 67 ans, présentait dans la majorité des cas au diagnostic une polyneuropathie sensitive distale ataxiante. Seuls 10% des patients présentaient un déficit moteur associé prédominant en distalité aux membres inférieurs. Les caractéristiques de notre population sont proches de celles de la cohorte française de Svahn et al (1) qui retrouvait également une population majoritairement masculine en moyenne dans la soixantaine présentant dans 83% des cas une polyneuropathie sensitive distale et ataxiante avec dans une minorité de cas un déficit moteur associé.

Les résultats positifs de la thèse du Dr NUNES GOMES concernaient les trajectoires des paramètres électroneuromyographiques. Nous avons donc étudié celles-ci pour notre groupe de 57 patients traités par rituximab et avons retrouvé une augmentation significative au cours du temps de la vitesse de conduction des nerfs médian et ulnaire ainsi qu'une diminution significative au cours du temps de la latence distale de ces mêmes nerfs. L'amplitude distale du nerf radial augmentait également significativement au cours du temps. Aux membres inférieurs, probablement du fait d'un manque de puissance statistique lié à un manque de données, nous n'avons pu mettre en évidence qu'une diminution significative de la latence distale motrice du nerf fibulaire recueillie sur le jambier antérieur et une augmentation significative de l'amplitude distale du nerf fibulaire recueillie sur le

muscle pédieux. Ces trajectoires mettent en évidence d'une part, une amélioration des paramètres électroneuromyographiques témoignant d'une efficacité du rituximab et d'autre part, un effet sur le long terme reflétant une action durable de ce traitement. Chez les patients non traités, les trajectoires des différents paramètres électroneuromyographiques ont tendance à rester relativement stables ou à s'aggraver au cours du temps. Cette évolution est cohérente avec celle d'une maladie s'aggravant progressivement au cours du temps.

Cliniquement, nous n'avons pu mettre en évidence d'amélioration du score INCAT aux membres inférieurs. Néanmoins, une part significativement plus importante des patients se dit stabilisée ou améliorée au cours du temps.

Au regard de ces résultats, nous avons choisi d'étudier la corrélation entre les paramètres électrophysiologiques s'améliorant significativement aux membres supérieurs avec la plus grande puissance statistique et le ressenti subjectif des patients de leur état clinique. Nous n'avons pu mettre en évidence qu'une corrélation avec la latence distale motrice du nerf ulnaire. On notera une tendance à la significativité pour la vitesse de conduction motrice de l'ulnaire. Il avait déjà été suggéré dans la thèse du Dr NUNES GOMES que le nerf ulnaire pouvait être plus sensible que le nerf médian pour évaluer l'impact du rituximab du fait du facteur confondant qu'est le syndrome du canal carpien.

Enfin, sur le plan biologique, nous avons pu observer une diminution initiale du taux d'IgM chez les patients traités par rituximab, probablement liée à l'effet immunosuppresseur du traitement. Par la suite, le taux d'IgM augmente à nouveau. L'IgM semble relativement stable au cours du temps chez les patients non traités.

A notre connaissance, cette étude en prolongation du travail du Dr NUNES GOMES est la première à se baser sur l'évolution des paramètres électrophysiologiques pour évaluer l'efficacité du rituximab dans les neuropathies à anticorps anti-MAG. Nous avons pu colliger les données de 92 patients dont 57 traités par rituximab qui ont été suivis de façon régulière à la fois clinique et électrophysiologique au long cours.

Nous avons cependant été limités du fait du caractère rétrospectif de cette étude. Nous n'avons pu étudier de paramètre électrophysiologique sensitif aux membres inférieurs. En effet, les réponses

des nerfs sensitifs étaient souvent abolies dès le diagnostic et non recherchées par la suite. Nous n'avons pu déterminer a posteriori les index de latence terminale. L'étude des réponses motrices des nerfs fibulaires n'était pas constante au cours du temps. En effet, parfois recueillie initialement au niveau du muscle pédieux, elle était ensuite recueillie exclusivement au niveau du jambier antérieur car devenue indétectable au niveau du muscle pédieux. Au niveau clinique, les données étaient souvent descriptives et des scores cliniques ou fonctionnels rarement réalisés. Le seul score que nous avons pu réaliser a posteriori est le score INCAT aux membres inférieurs mais dont la pertinence est discutable car il n'avait déjà pas permis de prouver l'efficacité du rituximab dans l'essai de Dalakas et al (49). Nous avons cependant pu mettre en évidence une évolution statistiquement significative du ressenti des patients vers la stabilité ou l'amélioration. Du fait du caractère rétrospectif, nous n'avons pu utiliser une échelle plus détaillée telle que la Patient global impression change scale qui est notamment employée dans l'évaluation de l'efficacité des traitements antalgiques dans les neuropathies diabétiques (66). Celle-ci pourrait néanmoins être un outil intéressant.

Au total, les résultats de notre étude soulignent l'intérêt d'un suivi électrophysiologique dans les neuropathies à anticorps anti-MAG afin d'évaluer la réponse au rituximab. La mise en place d'une évaluation standardisée à la fois clinique et électrophysiologique permettrait d'homogénéiser le suivi des patients et de faciliter la réalisation d'études futures.

A faire remplir par le patient :

Patient's global impression of change (PGI-C)

Par rapport à votre état de santé général avant le début du traitement, comment évalueriez-vous votre état de santé actuel ?

- 1 ☐ Très amélioré
- 2 ☐ Nettement amélioré
- 3 ☐ Légèrement amélioré
- 4 ☐ Pas de changement
- 5 ☐ Légèrement aggravé
- 6 ☐ Nettement aggravé

A évaluer par le clinicien :

ONLS

Membres supérieurs :

0 : pas de problème

1 : symptômes mineurs ou signes dans un ou deux bras n'affectant aucune des 5 activités suivantes :

- laver ou coiffer ses cheveux ;
- utiliser un couteau et une fourchette
- faire et défaire des boutons et fermeture éclair
- habillage de la partie haute du corps à l'exclusion des boutons et fermetures éclair
- tourner une clé dans une serrure

2 : symptômes modérés ou signes dans un ou deux bras affectant ces activités mais ne les empêchant pas

3 : symptômes sévères ou signes dans un ou deux bras empêchant au moins une des activités mais pas l'ensemble de celles ci

4 : symptômes sévères ou signes dans un ou deux bras empêchant toutes ces activités, quelques gestes intentionnels possibles.

5 : symptômes sévères ou signes dans les deux bras empêchant tout geste intentionnel.

Membres inférieurs :

0 : marche/montée des escaliers/course non affectées

1 : marche/montée des escaliers/course affectées mais la démarche paraît normale.

2 : marche autonome mais démarche anormale

3 : utilisation d'une aide unilatérale (canne, béquille ou bras) pour marcher 10 m

4 : utilisation d'une aide bilatérale pour marcher 10 m (canne, béquille ou bras)

5 : utilisation d'un fauteuil roulant pour effectuer 10 m mais capable de se tenir debout et de marcher 1m avec l'aide d'une personne.

6 : fauteuil roulant, incapable de se tenir debout et de marcher quelques pas avec aide, possibilité de mouvements intentionnels des membres inférieurs

7 : fauteuil roulant ou confiné au lit la plupart de la journée, absence de mouvements intentionnels des membres inférieurs

Electroneuromyogramme :

Nerfs moteurs : médian, ulnaire, fibulaire recueilli sur le muscle pédieux et sur le muscle jambier antérieur, tibial

Nerf sensitif : radial

BIBLIOGRAPHIE

1. Svahn J, Petiot P, Antoine JC, Vial C, Delmont E, Viala K, et al. Anti-MAG antibodies in 202 patients: clinicopathological and therapeutic features. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. mai 2018;89(5):499-505.
2. Latov N, Brannagan TH, Sander HW, Gondim F de AA. Anti-MAG neuropathy: historical aspects, clinical-pathological correlations, and considerations for future therapeutical trials. *Arq Neuropsiquiatr*. juin 2024;82(6):1-7.
3. Aotsuka Y, Misawa S, Suichi T, Shibuya K, Nakamura K, Kano H, et al. Prevalence and clinical profiles of anti-myelin-associated glycoprotein neuropathy in Japan: A nationwide survey study of 133 patients. *Eur J Neurol*. mai 2024;31(5):e16249.
4. Nobile-Orazio E. Neuropathy and monoclonal gammopathy. *Handb Clin Neurol*. 2013;115:443-59.
5. Koike H, Katsuno M. Paraproteinemia and neuropathy. *Neurol Sci*. nov 2021;42(11):4489-501.
6. Latov N, Braun PE, Gross RB, Sherman WH, Penn AS, Chess L. Plasma cell dyscrasia and peripheral neuropathy: identification of the myelin antigens that react with human paraproteins. *Proc Natl Acad Sci U S A*. nov 1981;78(11):7139-42.
7. Braun PE, Frail DE, Latov N. Myelin-associated glycoprotein is the antigen for a monoclonal IgM in polyneuropathy. *J Neurochem*. nov 1982;39(5):1261-5.
8. Quarles RH, Everly JL, Brady RO. Evidence for the close association of a glycoprotein with myelin in rat brain. *J Neurochem*. nov 1973;21(5):1177-91.
9. Schnaar RL, Lopez PHH. Myelin-associated glycoprotein and its axonal receptors. *J Neurosci Res*. 15 nov 2009;87(15):3267-76.
10. Yin X, Crawford TO, Griffin JW, Tu P h, Lee VM, Li C, et al. Myelin-associated glycoprotein is a myelin signal that modulates the caliber of myelinated axons. *J Neurosci*. 15 mars 1998;18(6):1953-62.
11. Gabriel JM, Erne B, Bernasconi L, Tosi C, Probst A, Landmann L, et al. Confocal microscopic localization of anti-myelin-associated glycoprotein autoantibodies in a patient with peripheral neuropathy initially lacking a detectable IgM gammopathy. *Acta Neuropathol*. mai 1998;95(5):540-6.
12. Kawagashira Y, Koike H, Tomita M, Morozumi S, Iijima M, Nakamura T, et al. Morphological progression of myelin abnormalities in IgM-monoclonal gammopathy of undetermined significance anti-myelin-associated glycoprotein neuropathy. *J Neuropathol Exp Neurol*. nov 2010;69(11):1143-57.
13. Tatum AH. Experimental paraprotein neuropathy, demyelination by passive transfer of human IgM anti-myelin-associated glycoprotein. *Ann Neurol*. mai 1993;33(5):502-6.
14. Steck AJ. Anti-MAG neuropathy: From biology to clinical management. *J Neuroimmunol*. 15 déc 2021;361:577725.

15. Rajabally YA, Delmont E, Hiew FL, Aubé-Nathier AC, Grapperon AM, Cassereau J, et al. Prevalence, correlates and impact of pain and cramps in anti-MAG neuropathy: a multicentre European study. *Eur J Neurol.* janv 2018;25(1):135-41.
16. Pedersen SF, Pullman SL, Latov N, Brannagan TH. Physiological tremor analysis of patients with anti-myelin-associated glycoprotein associated neuropathy and tremor. *Muscle Nerve.* janv 1997;20(1):38-44.
17. Min YG, Han HJ, Shin HY, Baek JG, Kim JS, Park KS, et al. Therapeutic Outcomes and Electrophysiological Biomarkers in Anti-Myelin-Associated Glycoprotein Neuropathy: A Multicenter Cohort Study in South Korea. *J Clin Neurol.* janv 2024;20(1):50-8.
18. Benedetti L, Briani C, Franciotta D, Carpo M, Padua L, Zara G, et al. Long-term effect of rituximab in anti-mag polyneuropathy. *Neurology.* 18 nov 2008;71(21):1742-4.
19. Kawagashira Y, Koike H, Ohyama K, Hashimoto R, Iijima M, Adachi H, et al. Axonal loss influences the response to rituximab treatment in neuropathy associated with IgM monoclonal gammopathy with anti-myelin-associated glycoprotein antibody. *J Neurol Sci.* 15 janv 2015;348(1-2):67-73.
20. Léger JM, Viala K, Nicolas G, Créange A, Vallat JM, Pouget J, et al. Placebo-controlled trial of rituximab in IgM anti-myelin-associated glycoprotein neuropathy. *Neurology.* 11 juin 2013;80(24):2217-25.
21. Dalakas MC, Rakocevic G, Salajegheh M, Dambrosia JM, Hahn AF, Raju R, et al. Placebo-controlled trial of rituximab in IgM anti-myelin-associated glycoprotein antibody demyelinating neuropathy. *Ann Neurol.* mars 2009;65(3):286-93.
22. Vallat JM, Magy L, Ciron J, Corcia P, Le Masson G, Mathis S. Therapeutic options and management of polyneuropathy associated with anti-MAG antibodies. *Expert Rev Neurother.* sept 2016;16(9):1111-9.
23. Kleyweg RP, van der Meché FG, Schmitz PI. Interobserver agreement in the assessment of muscle strength and functional abilities in Guillain-Barré syndrome. *Muscle Nerve.* nov 1991;14(11):1103-9.
24. Merkies IS, Schmitz PI, van der Meché FG, van Doorn PA. Psychometric evaluation of a new sensory scale in immune-mediated polyneuropathies. *Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment (INCAT) Group. Neurology.* 22 févr 2000;54(4):943-9.
25. Liberatore G, Giannotta C, Sajeev BP, Morenghi E, Terenghi F, Gallia F, et al. Sensitivity and specificity of a commercial ELISA test for anti-MAG antibodies in patients with neuropathy. *J Neuroimmunol.* 15 août 2020;345:577288.
26. Magy L, Kaboré R, Mathis S, Lebeau P, Ghorab K, Caudie C, et al. Heterogeneity of Polyneuropathy Associated with Anti-MAG Antibodies. *J Immunol Res.* 2015;2015:450391.
27. Klein CJ, Triplett JD, Murray DL, Gorsh AP, Shelly S, Dubey D, et al. Optimizing Anti-Myelin-Associated Glycoprotein and IgM-Gammopathy Testing for Neuropathy Treatment Evaluation. *Neurology.* 10 déc 2024;103(11):e210000.

28. Matà S, Ambrosini S, Saccomanno D, Biagioli T, Carpo M, Amantini A, et al. Anti-MAG IgM: differences in antibody tests and correlation with clinical findings. *Neurol Sci.* févr 2020;41(2):365-72.
29. Latov N. Antibody testing in neuropathy associated with anti-Myelin-Associated Glycoprotein antibodies: where we are after 40 years. *Curr Opin Neurol.* 1 oct 2021;34(5):625-30.
30. Cocito D, Isoardo G, Ciaramitaro P, Migliaretti G, Pipieri A, Barbero P, et al. Terminal latency index in polyneuropathy with IgM paraproteinemia and anti-MAG antibody. *Muscle Nerve.* oct 2001;24(10):1278-82.
31. Gesquière-Dando A, Delmont E, Launay M, Boucraut J, Attarian S. Are electrophysiological features related to disability in patients with anti-MAG neuropathy? *Neurophysiol Clin.* févr 2017;47(1):75-81.
32. Bourque PR, Masson-Roy J, Warman-Chardon J, Massie R, Melanson M, Brooks J, et al. Temporal evolution of nerve conduction study abnormalities in anti-myelin-associated glycoprotein neuropathy. *Muscle Nerve.* mars 2021;63(3):401-4.
33. Gorson KC, Ropper AH, Weinberg DH, Weinstein R. Treatment experience in patients with anti-myelin-associated glycoprotein neuropathy. *Muscle Nerve.* juin 2001;24(6):778-86.
34. Nobile-Orazio E, Meucci N, Baldini L, Di Troia A, Scarlato G. Long-term prognosis of neuropathy associated with anti-MAG IgM M-proteins and its relationship to immune therapies. *Brain.* avr 2000;123 (Pt 4):710-7.
35. Notermans NC, Lokhorst HM, Franssen H, Van der Graaf Y, Teunissen LL, Jennekens FG, et al. Intermittent cyclophosphamide and prednisone treatment of polyneuropathy associated with monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Neurology.* nov 1996;47(5):1227-33.
36. Niermeijer JMF, Eurelings M, van der Linden MW, Lokhorst HM, Franssen H, Fischer K, et al. Intermittent cyclophosphamide with prednisone versus placebo for polyneuropathy with IgM monoclonal gammopathy. *Neurology.* 3 juill 2007;69(1):50-9.
37. Blume G, Pestronk A, Goodnough LT. Anti-MAG antibody-associated polyneuropathies: improvement following immunotherapy with monthly plasma exchange and IV cyclophosphamide. *Neurology.* août 1995;45(8):1577-80.
38. Oksenhendler E, Chevret S, Léger JM, Louboutin JP, Bussel A, Brouet JC. Plasma exchange and chlorambucil in polyneuropathy associated with monoclonal IgM gammopathy. IgM-associated Polyneuropathy Study Group. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* sept 1995;59(3):243-7.
39. Wilson HC, Lunn MP, Schey S, Hughes RA. Successful treatment of IgM paraproteinaemic neuropathy with fludarabine. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* mai 1999;66(5):575-80.
40. Niermeijer JMF, Eurelings M, Lokhorst H, Franssen H, Fijnheer R, Wokke JHJ, et al. Neurologic and hematologic response to fludarabine treatment in IgM MGUS polyneuropathy. *Neurology.* 12 déc 2006;67(11):2076-9.

41. Ghosh A, Littlewood T, Donaghy M. Cladribine in the treatment of IgM paraproteinemic polyneuropathy. *Neurology*. 22 oct 2002;59(8):1290-1.
42. Rossi D, Franceschetti S, Cerri M, Conconi A, Lunghi M, Capello D, et al. Hairy cell leukaemia complicated by anti-MAG paraproteinemic demyelinating neuropathy: resolution of neurological syndrome after cladribine treatment. *Leuk Res*. juin 2007;31(6):873-6.
43. Mariette X, Chastang C, Clavelou P, Louboutin JP, Leger JM, Brouet JC. A randomised clinical trial comparing interferon-alpha and intravenous immunoglobulin in polyneuropathy associated with monoclonal IgM. The IgM-associated Polyneuropathy Study Group. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. juill 1997;63(1):28-34.
44. Mariette X, Brouet JC, Chevret S, Leger JM, Clavelou P, Pouget J, et al. A randomised double blind trial versus placebo does not confirm the benefit of alpha-interferon in polyneuropathy associated with monoclonal IgM. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. août 2000;69(2):279-80.
45. Ernerudh J, Brodtkorb E, Olsson T, Vedeler CA, Nyland H, Berlin G. Peripheral neuropathy and monoclonal IgM with antibody activity against peripheral nerve myelin; effect of plasma exchange. *J Neuroimmunol*. mai 1986;11(3):171-8.
46. Codron P, Cousin M, Subra JF, Pautot V, Letournel F, Verny C, et al. Therapeutic plasma exchange in chronic dysimmune peripheral neuropathies: A 10-year retrospective study. *J Clin Apher*. déc 2017;32(6):413-22.
47. Dyck PJ, Low PA, Windebank AJ, Jaradeh SS, Gosselin S, Bourque P, et al. Plasma exchange in polyneuropathy associated with monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med*. 21 nov 1991;325(21):1482-6.
48. Baron M, Lozeron P, Harel S, Bengoufa D, Vignon M, Asli B, et al. Plasma exchanges for severe acute neurological deterioration in patients with IgM anti-myelin-associated glycoprotein (anti-MAG) neuropathy. *J Neurol*. juin 2017;264(6):1132-5.
49. Dalakas MC, Quarles RH, Farrer RG, Dambrosia J, Soueidan S, Stein DP, et al. A controlled study of intravenous immunoglobulin in demyelinating neuropathy with IgM gammopathy. *Ann Neurol*. nov 1996;40(5):792-5.
50. Comi G, Roveri L, Swan A, Willison H, Bojar M, Illa I, et al. A randomised controlled trial of intravenous immunoglobulin in IgM paraprotein associated demyelinating neuropathy. *J Neurol*. oct 2002;249(10):1370-7.
51. Ellie E, Vital A, Steck A, Boiron JM, Vital C, Julien J. Neuropathy associated with « benign » anti-myelin-associated glycoprotein IgM gammopathy: clinical, immunological, neurophysiological pathological findings and response to treatment in 33 cases. *J Neurol*. janv 1996;243(1):34-43.
52. Iancu Ferfoglita R, Guimarães-Costa R, Viala K, Musset L, Neil J, Marin B, et al. Long-term efficacy of rituximab in IgM anti-myelin-associated glycoprotein neuropathy: RIMAG follow-up study. *J Peripher Nerv Syst*. mars 2016;21(1):10-4.
53. Benedetti L, Garnero M, Demichelis C, Grandis M, Briani C, Beltramini S, et al. Outcomes after single-cycle rituximab monotherapy in patients with anti-MAG

polyneuropathy: A bi-center experience with an average follow-up of 11 years. *J Neuroimmunol.* 15 déc 2019;337:577081.

54. Chaganti S, Hannaford A, Vucic S. Rituximab in chronic immune mediated neuropathies: a systematic review. *Neuromuscul Disord.* août 2022;32(8):621-7.
55. Sala E, Robert-Varvat F, Paul S, Camdessanché JP, Antoine JC. Acute neurological worsening after Rituximab treatment in patients with anti-MAG neuropathy. *J Neurol Sci.* 15 oct 2014;345(1-2):224-7.
56. Siconolfi G, Vitali F, Sciarrone MA, Ardito M, Guglielmino V, Romano A, et al. IgM Flare in Anti-MAG Neuropathy Post Rituximab Treatment: A Clinical Case and a Systematic Review of the Literature. *Brain Sci.* 22 déc 2024;14(12):1294.
57. Gazzola S, Delmont E, Franques J, Boucraut J, Salort-Campana E, Verschueren A, et al. Predictive factors of efficacy of rituximab in patients with anti-MAG neuropathy. *J Neurol Sci.* 15 juin 2017;377:144-8.
58. Rakocevic G, Martinez-Outschoorn U, Dalakas MC. Obinutuzumab, a potent anti-B-cell agent, for rituximab-unresponsive IgM anti-MAG neuropathy. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* juill 2018;5(4):e460.
59. Briani C, Visentin A, Salvalaggio A, Cacciavillani M, Trentin L. Obinutuzumab, a new anti-CD20 antibody, and chlorambucil are active and effective in anti-myelin-associated glycoprotein antibody polyneuropathy. *Eur J Neurol.* févr 2019;26(2):371-5.
60. Castellani F, Visentin A, Schirinzi E, Salvalaggio A, Cacciavillani M, Candiottto C, et al. Mutational Profile in 75 Patients With Anti-Myelin-Associated Glycoprotein Neuropathy: Clinical and Hematologic Therapy Response and Hints on New Therapeutic Targets. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* juill 2023;10(4):e200122.
61. Treon SP, Tripsas CK, Meid K, Warren D, Varma G, Green R, et al. Ibrutinib in previously treated Waldenström's macroglobulinemia. *N Engl J Med.* 9 avr 2015;372(15):1430-40.
62. Castellani F, Visentin A, Campagnolo M, Salvalaggio A, Cacciavillani M, Candiottto C, et al. The Bruton tyrosine kinase inhibitor ibrutinib improves anti-MAG antibody polyneuropathy. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* juill 2020;7(4):e720.
63. Yasuda H, Tomizawa Y, Harada S, Sasaki M, Komatsu N, Ando J, et al. Anti-myelin-associated-glycoprotein neuropathy successfully treated with tirabrutinib. *Heliyon.* oct 2022;8(10):e10928.
64. Pein R, Steinberg A. Treatment of Anti-Myelin-Associated Glycoprotein (MAG) Antibody Neuropathy Using Zanubrutinib in a Patient With Waldenström Macroglobulinemia: A Clinical Vignette. *Cureus.* avr 2025;17(4):e81946.
65. Briani C, Visentin A, Castellani F, Cacciavillani M, Trentin L. The BCL2 Inhibitor Venetoclax Plus Rituximab Is Active in MYD88 Wild-Type Polyneuropathy With Anti-MAG Antibodies. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* juill 2022;9(4):e1181.

66. Petersen EA, Sills SM, Stauss TG, Province-Azalde R, Jaasma MJ, Edgar DR, et al. Long-term efficacy of 10 kHz spinal cord stimulation in managing painful diabetic neuropathy: A post-study survey. *Pain Pract.* juin 2025;25(5):e70023.

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Espacement des bandes de myéline dans la neuropathie à anticorps anti-MAG : représentation schématique et correspondance en microscopie électronique. Steck et al (14) 5

Article :

Figure 1: Schematic design of the trial 31

Figure 2: Motor conduction velocity (A), distal motor latency (B) and distal motor amplitude (C) of the median nerve over time in the rituximab group (group 1) and the no treatment group (group 0) 38

Figure 3: Motor conduction velocity (A), distal motor latency (B) and distal motor amplitude (C) of the ulnar nerve over time in the rituximab group (group 1) and the no treatment group (group 0) 39

Figure 4: Motor conduction velocity (A), distal motor latency (B) and distal motor amplitude (C) of the fibular nerve recorded on the pedal muscle over time in the rituximab group (group 1) and the no treatment group (group 0) 40

Figure 5: Motor conduction velocity (A), distal motor latency (B) and distal motor amplitude (C) of the fibular nerve recorded on the anterior tibial muscle over time in the rituximab group (group 1) and the no treatment group (group 0) 41

Figure 6: Distal amplitude of the radial sensory nerve over time in the rituximab group (group 1) and the no treatment group (group 0) 42

Figure 7: Evolution of the INCAT score in the lower limbs over time in the rituximab group (group 1) and the no treatment group (group 0) 42

Figure 8: Proportion of patients who report stabilisation or improvement over time after rituximab treatment with a 95% confidence interval 43

Figure 9: Evolution of the immunoglobulin M over time 43

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Principaux scores cliniques utilisés dans les neuropathies à anticorps anti-MAG	7
Tableau II : Récapitulatif des études portant sur l'efficacité des corticoïdes dans la neuropathie à anticorps anti-MAG	12
Tableau III : Récapitulatif des études portant sur l'efficacité des chimiothérapies dans la neuropathie à anticorps anti-MAG	15
Tableau IV : Récapitulatif des études portant sur l'efficacité des échanges plasmatiques dans la neuropathie à anticorps anti-MAG.....	18
Tableau V : Récapitulatif des études portant sur l'efficacité des immunoglobulines IV dans la neuropathie à anticorps anti-MAG.....	19
Tableau VI : Récapitulatif des études portant sur l'efficacité du rituximab dans la neuropathie à anticorps anti-MAG	21

Article :

Table I: Clinical features at diagnosis.....	32
Table II: EDX features at diagnosis.....	34
Table III: Biological and haematological features at diagnosis	35
Table IV: Treatment characteristics in the rituximab group	36

RÉSUMÉ

INTRODUCTION : La neuropathie à anticorps anti-MAG est une polyneuropathie chronique démyélinisante associée à la présence d'une gammopathie monoclonale à IgM. La stratégie thérapeutique reste sujet à débat et l'efficacité du rituximab n'a pas été prouvée à ce jour. Nous avons donc décidé d'évaluer son efficacité en étudiant l'évolution des paramètres électrophysiologiques plutôt que l'évolution des scores cliniques utilisés dans des essais cliniques ayant échoué à montrer une amélioration significative après traitement.

METHODES : Nous avons inclus rétrospectivement les patients diagnostiqués d'une neuropathie à anticorps anti-MAG au CHU d'Angers entre 2008 et 2023 avec un taux d'anticorps anti-MAG élevé ($> 10\,000$ BTU). Les patients étaient divisés en deux groupes : un traité par rituximab et l'autre non traité. Nous avons recueilli et analysé les données électrophysiologiques, cliniques et biologiques de ces patients sur une période de cinq ans.

RESULTATS : Un total de 92 patients ont été inclus (57 dans le groupe rituximab et 35 dans le groupe non traité), le plus souvent de sexe masculin (64%) d'âge moyen 67 ans. Au diagnostic, la majorité présentait une neuropathie sensitive ataxiante (71%) et douloureuse (52%) tandis que seuls 10% des patients étaient concernés par un déficit moteur. Les patients traités par rituximab ont présenté une amélioration significative de leurs vitesses de conductions nerveuses et de leurs latences distales motrices des nerfs médian et ulnaire ainsi que des amplitudes du nerf radial sensitif. L'amélioration des paramètres électrophysiologiques était moins évidente, probablement du fait de données manquantes. Alors que le score INCAT aux membres inférieurs ne se modifiait pas de façon significative, une majorité de patients rapportait une stabilité ou une amélioration durant la première année et plus de 70% décrivaient une stabilité ou une amélioration au cours des cinq années de suivi post-traitement.

CONCLUSION : Le rituximab est associé à une amélioration durable des paramètres électrophysiologiques, notamment au niveau des membres supérieurs. L'électroneuromyogramme serait donc un outil pertinent en pratique courante mais également dans de futures études prospectives pour évaluer l'efficacité du rituximab dans la neuropathie à anticorps anti-MAG.

Mots-clés : Neuropathie anti-MAG ; Gammopathie monoclonale IgM ; Rituximab ; Electroneuromyogramme

Rituximab in Anti-MAG Neuropathy: Sustained Electrophysiological Improvement Over a 5-Year Follow-Up

ABSTRACT

INTRODUCTION: Anti-myelin-associated glycoprotein (anti-MAG) neuropathy is a chronic demyelinating polyneuropathy associated with IgM monoclonal gammopathy. Its treatment remains controversial and rituximab's efficacy has not been clearly demonstrated in randomised trials. We therefore decided to evaluate rituximab's efficacy by following electrophysiological outcomes rather than clinical ones, as previous studies using the latter have failed to demonstrate significant improvement.

METHODS: We retrospectively included patients diagnosed with anti-MAG neuropathy at Angers University Hospital between 2008 and 2023 who had a high anti-MAG antibody titer ($> 10\,000$ BTU). Patients were divided into a rituximab-treated group and an untreated group. Electrophysiological, clinical and biological data were collected and analysed longitudinally over a five-year follow-up period.

RESULTS: A total of 92 patients were included (57 in the rituximab group, 35 in the untreated group), predominantly male (64%) with a mean age of 67 years. At diagnosis, most of them presented with sensory neuropathy with ataxia (71%) and pain (52%), while motor deficits were less frequent (10%). Rituximab-treated patients showed significant improvements in motor conduction velocities and distal latencies of the median and ulnar nerves, as well as in radial sensory amplitudes. Improvements in the lower limbs were less consistent, likely due to missing data. While the INCAT lower limb score did not change significantly, patients reported significant stability or improvement during the first year after treatment and more than 70% patients stayed stabilised or improved during the 5-year follow-up period.

CONCLUSION: Rituximab appears to be associated with long-lasting improvements in electrophysiological parameters, particularly in the upper limbs. Electroneuromyography would therefore be a useful tool in routine practice, but also in future prospective studies to evaluate the efficacy of rituximab in anti-MAG antibody neuropathy.

Keywords : Anti-MAG neuropathy ; IgM Monoclonal Gammopathy ; Rituximab ; Electromyography